UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 52

LES DONNÉES ACTUELLES

SUR

L'HÉMATOLOGIE DES CIRRHOSES DU FOIE

ET DE LA

MALADIE (OU SYNDROME) DE BANTI

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 5 Avril 1913

PAR

Louis PAYAN

Né à Marseille, le 7 août 1883

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

LAURÉAT DU COMITÉ MÉDICAL DES BOUCHES-DU-RHONE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES (médaille de bronze)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

RAUZIER, professeur, *Président.*
HÉDON, professeur. } *Assesseurs.*
MASSABUAU, agrégé. } *Assesseurs.*
EUZIERE, agrégé.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1913

DU MÊME AUTEUR

Un cas de méningite cérébro-spinale traitée par le sérum antiméningococcique (en collab. avec le prof. Boinet). Mars. Méd., 1909.

Six cas de fièvre de Malte à Marseille (en collab. avec le prof. Boinet). Mars. Méd., 1910.

Kyste hydatique suppuré du foie. Ouverture simultanée dans la plèvre et le poumon droits et dans les voies biliaires (en collab. avec le docteur Corsy) Gaz. des Hôp., 1911, n° 138.

Occlusion intestinale mécanique précoce au cours d'un abcès appendiculaire (en collab. avec le docteur Moiroud). Gaz. des Hôp., 1911, n° 145.

Un cas d'anévrysme de l'aorte (en collab. avec le docteur Camugli). Le Larynx, 1911, n° 5.

La résistance globulaire : Utilité de son étude au point de vue clinique. Mars. Méd., 1er avril 1912.

Ancienne lésion mitrale et cyanose secondaire. Mars. Méd., 1912, p. 90.

Un cas d'orchite aiguë chez un nouveau-né (en collab. avec le prof. Guérin-Valmalle). Soc. d'obstétrique de Montpellier, juin 1912.

Note sur l'emploi des extraits hypophysaires en obstétrique (en collab. avec le prof. Guérin-Valmalle). Mars. Méd., 15 août 1912.

Un cas de bilharziose avec réaction de Wassermann négative (en collab. avec le docteur Rouslacroix). Soc. Biol. de Marseille, 1912.

Coïncidence de la courbe des chlorures urinaires avec les manifestations épileptiques (en collab. avec le prof. Oddo). Réunion biolog. de Marseille, 21 janvier 1913.

Deux cas de cirrhose biliaire familiale (en collab. avec le prof. Olmer). En préparation.

Un cas de tabès avec ostéoarthropathies multiples (en collab. avec le docteur Ch. De Luna). En préparation.

En collaboration avec le docteur Ch. Mattei, interne des Hôpitaux :

Malformations multiples chez un anencéphale. Reins en fer à cheval. Hermaphrodisme. Lobe supplémentaire du poumon. Diverticule de Meckel (Com. Méd. des B.-du-Rh., 29 mars 1912).

Malformations des voies d'excrétion urinaire chez un nouveau-né (Com. Méd. des B.-du-Rh., 29 mars 1912).

Malformations multiples de l'axe cérébro-spinal et de son enveloppe osseuse. Etat réticulaire de la voûte crânienne. Gaz. des Hôp., 23 janvier 1912.

La chorée de Sydenham. Revue générale. Gaz. des Hôp., 1912, nos 131 et 132.

Orchites du nouveau-né et infantilisme (Mémoire honoré du prix Rampal par le Comité Médical des Bouches-du-Rhône).

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 52

LES DONNÉES ACTUELLES

SUR

L'HÉMATOLOGIE DES CIRRHOSES DU FOIE

ET DE LA

MALADIE (OU SYNDROME) DE BANTI

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 5 Avril 1913

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

Louis PAYAN

Né à Marseille, le 7 août 1883

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

LAURÉAT DU COMITÉ MÉDICAL DES BOUCHES-DU-RHONE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES (médaille de bronze)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

RAUZIER, professeur, *Président.*
HÉDON, professeur.
MASSABUAU, agrégé.
EUZIERE, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM.	MAIRET (✲)	DOYEN.
	SARDA	ASSESSEUR.
	IZARD	SECRÉTAIRE

Professeurs

Pathologie et thérapeutique générales	MM. GRASSET (O ✲).
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲)
Clinique ophtalmologique	TRUC (O ✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H).
Clinique médicale	RAUZIER.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Profes. honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT, HAMELIN (✲),

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.).	CABANNES.	LECERCLE
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	LISBONNE (ch. des f.)

Examinateurs de la thèse ;

MM. RAUZIER, professeur, *président.*	MM. MASSABUAU, *agrégé.*
HEDON, professeur.	EUZIERE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR LÉON PAYAN

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR AUGUSTE PAYAN

ET DE MON GRAND-ONCLE

LE DOCTEUR SCIPION PAYAN

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

L. PAYAN.

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER

L. PAYAN.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUZIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HÉDON

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

MASSABUAU ET EUZIÈRE

L. PAYAN.

LES DONNÉES ACTUELLES

SUR

L'HÉMATOLOGIE DES CIRRHOSES DU FOIE

ET DE LA

MALADIE (OU SYNDROME) DE BANTI

Les recherches incessantes pratiquées sur l'étude du sang ont mis en relief chaque jour davantage l'importance des fonctions sanguines du foie et de leurs troubles dans les diverses affections hépatiques. Les cirrhoses n'étaient point pour Mosler déjà, pour Bleichrœder et pour Bigart, sans relations avec les leucémies. De la conception actuelle des hépatites chroniques, de la connaissance plus approfondie des phénomènes hémolytiques, l'hématologie des cirrhoses tirera sans doute un intérêt de plus en plus grand. L'étude des modifications du nombre des globules, de leurs proportions, de leurs formes et de leurs qualités si diverses, l'examen des phénomènes de la coagulation, la recherche et le dosage des substances normales et anormales, de la toxicité du sang, de ses propriétés biologiques et de ses réactions spécifiques, élucideront bien des points obscurs de l'étiologie ou de la pathogénie.

L'examen de plusieurs cas que j'ai pu suivre et étudier, sous la direction de mon maître, M. le professeur Olmer, m'a donné à penser qu'il ne serait point inutile d'exposer les données actuelles de l'étude du sang dans les cirrhoses.

M. le professeur Olmer m'a inspiré le sujet de ce travail au cours duquel il m'a sans cesse guidé de ses conseils éclairés. Durant mon internat, il m'a toujours manifesté un intérêt que je ne saurais oublier. Qu'il reçoive ici l'assurance de ma profonde reconnaissance et qu'il en accepte ce travail, comme un bien modeste mais bien sincère témoignage.

Je ne saurais trop dire non plus tout ce que je dois à ceux qui, à l'Ecole de médecine ou dans les Hôpitaux, ont fait mon éducation médicale : à MM. les professeurs Combalat et Imbert, sous les auspices de qui je fis mes premières armes ; à M. le docteur Boinet, professeur agrégé de clinique médicale, qui m'a toujours manifesté une si grande bienveillance et dont j'ai eu le privilège de rester l'interne durant un an ; MM. les professeurs Laget, Oddo, d'Astros et Alezais, mon regretté maître le docteur Boy-Teissier, MM. les docteurs Schnell et Pagliano m'ont fait bénéficier d'un long et parfait enseignement clinique et anatomique. Bien grande est ma dette envers M. le docteur Guérin-Valmalle, professeur agrégé de clinique obstétricale, je ne saurais oublier ni ses claires et fortes leçons, ni le vif intérêt qu'il m'a toujours témoigné. M. le docteur Rouslacroix m'a ouvert son laboratoire, il m'a initié à bien des techniques nouvelles et m'a donné le goût des études biologiques. M. le docteur Piéri ne m'a point seulement donné d'excellentes leçons, il a eu pour moi et pour les miens, dans de douloureuses circonstances, une sollicitude et une bonté

dont je doute pouvoir m'acquitter jamais. A ceux encore dont les leçons m'ont permis d'arriver à l'internat, à MM. les docteurs Combes, Billon et Murel, je dois dire toute ma gratitude.

Merci encore à tous mes camarades d'internat. Je compte parmi eux bien des amitiés sincères et désintéressées. Nées dans les heures de travail et de labeur commun, j'ai l'espérance que de telles affections ne sauraient faiblir. Merci à mes excellents amis, J. Calendini et Ch. Mattei.

M. le professeur Rauzier me fait le très grand honneur de vouloir présider cette thèse, qu'il accepte l'hommage de ma profonde reconnaissance.

J'envisagerai successivement :

Les fonctions sanguines du foie. — Les relations entre le foie et les organes hématopoïétiques (la rate dans les cirrhoses) ; — L'historique de l'hématologie des cirrhoses ; — L'examen du sang chez les cirrhotiques ; — L'hématologie des cirrhoses veineuses ; — L'hématologie des cirrhoses biliaires ; — L'hématologie des cirrhoses pigmentaires ; — L'hématologie de la maladie (ou syndrome), de Banti.

CHAPITRE PREMIER

DES FONCTIONS SANGUINES DU FOIE

Si le foie n'est point, comme le croyait Galien, l'organe sanguificateur par excellence, destiné avec la rate à métamorphoser les produits de la digestion et à les transformer en sang, ses fonctions sanguines n'en sont pas moins des plus importantes.

Chez le fœtus, il joue dans l'hématopoièse un rôle dont témoigne l'évolution embryologique de celle-ci. On la peut, on le sait, diviser en trois périodes : période embryonnaire ; période prémédullaire ; période médullaire.

La période embryonnaire répond à l'origine du tissu conjonctivo-sanguin. Bien étudiée chez le poulet, elle reste encore assez obscure chez les mammifères et, en particulier, chez l'homme (Neumann, Van der Stricht, Jolly, Maximow). Des cellules fusiformes, mésodermiques pour les uns (Remak et Kölliker), entodermiques pour les autres (Mathias Duval, Uskow, Vialleton), se groupent au bout de quelques jours entre l'entoderme et le feuillet splanchnique du mésoderme qui les environne bientôt de toutes parts. Ces ilôts ont été décrits par Wolf et Pander sous le nom d'ilôts sanguins. Il ne tardent point à se développer, à s'étendre, et à former de véritables cordons qui s'anastomosent et constituent un large réseau. D'abord

pleins, ces cordons (cordons de His) se creusent en leur centre et se capillarisent : c'est ainsi que leurs éléments se divisent en éléments endothéliaux limitant la paroi des capillaires embryonnaires et en cellules centrales, basophiles, à type lymphocytaire, avec protoplasma peu développé et noyau à charpente chromatinienne solide. C'est vraisemblablement de ces éléments lymphocytaires que naissent les mégaloblastes d'Erhlich [métrocytes de première génération d'Engel, hématies primordiales de Jolly, érytroblastes primaires ou primordiaux de la plupart des auteurs] : ce sont des cellules à protoplasma également basophile, à noyau volumineux, à réseau chromatinien délicat et à suc nucléaire abondant. Après mitose, bientôt leur cytoplasma devient polychromatophile, puis oxyphile en se chargeant d'hémoglobine, tandis que leur noyau dégénère et disparaît : ainsi se forme un élément anucléé, vrai mégalocyte embryonnaire.

La période prémédullaire, antérieure à la formation de la moelle osseuse, coïncide avec le développement, particulièrement marqué vers le troisième mois de la vie intra-utérine, des premiers organes hématopoiétiques ; le foie et la rate (Engel). Elle est caractérisée par la production dans cet appareil hémopoïétique des cellules souches de celles qui, dans la période suivante, auront acquis leurs formes définitives. Les érythroblastes secondaires (cellules souches de la série hémoglobique) se subdivisent en érythroblastes de dimensions moyennes (7 à 10 μ) et en érythroblastes de grandes dimensions. Les premiers sont l'origine d'érythroblastes de dimensions sensiblement égales à celles des hématies normales de l'adulte (normoblastes d'Erhlich) : ils possèdent un protoplasma qui, d'abord basophile, se charge ensuite d'hémoglobine, et un noyau arrondi et radiaire qui, plus tard

atteint de dégénérescence pycnotique, se présente alors comme une masse compacte et uniformément sombre. Les érythroblastes de grandes dimensions se montrent, sous les deux formes, nucléés et anucléés. Les auteurs allemands (Pappenheim, Türck, Engel) les considérent comme ayant une individualité propre : ce sont les métrocytes de deuxième génération d'Engel. Ils ne représentent pour Jolly que les érythroblastes de la période embryonnaire circulant encore dans le sang fœtal, mais la dégénérescence pycnotique et la surcharge hémoglobinique en sont plus marquées. Les mégacaryocytes possèdent dans le foie et dans la rate du fœtus des caractères assez semblables à ceux que l'on retrouve plus tard dans la moelle osseuse, aux myéloplaxes de Robin : ce sont des cellules volumineuses, à protoplasma basophile ou acidophile, émettant des prolongements et possédant un noyau bourgeonnant. Les myéloblastes de Nœgeli et de Schredde (cellule médullaire incolore d'Engel, mononucléaire orthobasophile de Dominici, leucoblaste de Türck, myélogonie de Ménétrier et Aubertin) renferment un noyau caractéristique, clair et volumineux, ponctué de grains chromatiniens, et entouré d'une fine couche protoplasmique de réaction basophile. Ils sont de dimensions plus ou moins grandes, mais toujours supérieures à celle des lymphocytes vrais du sang. Ce sont les cellules souches des leuccocytes granuleux. Seuls les lymphoblastes, origines des cellules à type lymphatique, au lieu de se développer, comme les précédents éléments, dans les capillaires sanguins du foie ou de la rate, naîtraient dans les premiers capillaires lymphatiques et dans les premiers follicules clos, au sein des formations lymphoïdes du tissu conjonctif. Leur apparition est tardive et se fait à la fin de la période prémédullaire ou au début de la période médullaire. Ils

présentent d'ailleurs les mêmes caractères cytologiques que les myéloblastes et, pour Pappenheim, la différenciation en serait impossible.

La période médullaire enfin s'ouvre avec l'intervention de la moelle osseuse, à la fin du 3^{me} mois de la vie fœtale ou au début du 4^{me}. La moelle entière prend part, à côté du foie et de la rate, à la production des cellules sanguines ; mais celles-ci se différencient plus nettement qu'à la période précédente. La rate vers le 7^{me} mois et le foie vers le 9^{me} mois de la vie fœtale cessent leur rôle hématopoïètique. C'est à cette période médullaire pourtant que Nattan-Larrier a pu décrire le tissu myéloïde du foie fœtal. Intimément uni au tissu glandulaire, il est constitué par des myélocytes, des mégacaryocytes, des macrophages, des normoblastes et ces divers éléments ne sont point chassés par l'établissement d'une circulation artificielle de sérum physiologique. D'autre part, il est commun de voir une infection, survenue dans les premiers jours de la vie extra-utérine, déterminer une réaction embryonnaire avec apparition dans le foie de globules rouges nucléés (Dominici et Nattan-Larrier). A mesure que devient prédominante l'action de la moelle osseuse, c'est en elle que se localise la genèse de la plupart des éléments figurés du sang. Bientôt seuls les éléments mûrs passent dans la circulation : « c'est ainsi qu'au début de la période médullaire le sang fœtal renferme quelques rares mégalocytes oxyphiles, deux à six normoblastes par champ de microscope, des hématies normales, enfin quelques myélocytes (Engel) ; plus tard se montrent les polynucléaires ; à la naissance enfin, le sang ne diffère du sang adulte que par la présence de rares normoblastes et de rares myélocytes » (Rieux).

Ce court aperçu de l'hématopoièse fœtale suffit à nous

y montrer le rôle considérable de la glande hépatique : le foie contribue, au même titre que la rate et que plus tard la moelle osseuse, à la formation des divers globules sanguins (globules rouges et blancs). Il n'en est point tout à fait de même *chez l'adulte*. Sans entrer dans l'étude détaillée de l'hématopoièse de ce dernier, sans en exposer les deux doctrines uniciste (Virchow, Pappenheim) et dualiste (Erhlich, Nœgeli, Schredde, Schultze), contentons-nous de rappeler que les hématies naissent surtout dans la moelle osseuse et dans la rate, les lymphocytes dans la rate et les autres formations lymphoïdes de l'organisme (ganglions, amygdales, follicules clos, plaques de Peyer), les polynucléaires enfin et les myélocytes dans la moelle osseuse.

Quant au foie, il intervient dans la destruction des hématies, destruction très active puisque 1/30e environ d'entre elles disparaissent chaque jour (Iscovesco) ; il intervient aussi d'ailleurs *dans l'achèvement des nouveaux globules rouges. Son action hémolytique* ressort de divers faits d'observations : le nombre des hématies est en général moindre dans les veines sus-hépatiques que dans les vaisseaux afférents (notons ici que le foie est sans action sur les globules blancs). Sur les coupes microscopiques, les capillaires de la glande contiennent des leucocytes chargés de débris globulaires et de granulations pigmentaires offrant les réactions microchimiques des sels de fer. Ces sels s'accumulent également dans les cellules hépatiques et l'on sait, depuis les travaux de Bünge, Krüger, Lapicque, Dastre et Floresco, Castaigne que le foie est avec la rate un véritable réservoir de fer. Il en contient 0 gr. 20 environ sur un total de 3 gr. Les pigments de rubigine (hémosidérine de Quincke) sont formés d'hydrate ferrique (Lapicque). Ils ont leur

origine dans l'hémoglobine normalement élaborée par le foie. Cette hémoglobine provient des globules rouges détruits dans la rate, dont le pouvoir autohémolytique semble indiscutablement établi par les travaux de Gilbert et de ses élèves, et peut-être aussi dans le foie capable d'arrêter les hématies vieillies et déjà fragilisées (W. Brain). Le fer hépatique n'est d'ailleurs pas de nature uniquement sanguine; l'alimentation en fournit, chez l'adulte du moins, une partie notable et le nouveau-né, qui n'en trouverait point dans le lait des quantités suffisantes, en possède une réserve considérable formée aux dépens de l'organisme maternel pendant la vie intra-utérine. Ce métal semble nécessaire au bon fonctionnement de la cellule hépatique (Castaigne). Dastre et Floresco ne l'ont-ils point retrouvé chez les céphalopodes invertébrés, chez lesquels le cuivre, à l'état d'hémocyanine, remplit les fonctions d'oxydation dévolues au fer de l'hémoglobine chez les vertébrés ? Ce fer est toutefois indispensable chez l'homme à la reconstitution de l'hémoglobine dont se doivent charger les jeunes globules rouges qui, nés dans la moelle osseuse ou dans la rate et amenés au foie y vont acquérir leur aspect et leurs propriétés définitives. Ces hématies, loin d'être les éléments morts que l'on se plaisait à y voir, se comportent, pour Iscovesco, comme des cellules glandulaires. Elles sécrètent leur hémoglobine aux dépens de la rubigine hépatique ; elles fixent de même les lipoïdes globulaires et la cholestérine libres dans le sérum. Issus par hémolyse des globules vieillis, ces lipoïdes, véritable sécrétion interne, mettent en branle les organes hémopoiétiques en même temps qu'ils stimulent les érythrocytes encore intacts dans leur rôle hémoglobino-formateur. Aussi voit-on les anémies hémolytiques se réparer bien plus vite que les

anémies hémorragiques et des injections de sang total ou hémolysé se montrer efficaces là où le sérum seul restait inactif. Des hématies, vraies glandes endocrines, dépendraient donc l'ensemble des phénomènes régulateurs de la destruction et de la rénovation globulaires (Iscovesco).

C'est à la fonction hémolytique que se rattache étroitement *la formation par le foie des pigments biliaires.* Amenée par la veine porte, l'hémoglobine se dédouble en une globuline et en une substance azotée ferrugineuse : l'hématine. Celle-ci, à son tour, fournit, par perte du fer et fixation d'eau, de la bilirubine qui, oxydée, devient de la biliverdine. La fonction biliaire et partant la formation des pigments ne deviennent vraiment actives qu'à dater du 5e ou 6e mois de la vie intra-utérine. Nous n'avons point ici à envisager les propriétés physiologiques de la bile ni des pigments. Il nous semble seulement utile de rappeler que ces pigments s'éliminent normalement par deux voies : voie sanguine et rénale d'une part, voie intestinale d'autre part. Amenée dans l'intestin par ses voies d'excrétion, la bile ne renferme, chez le fœtus du moins, que de la biliverdine et c'est à elle que le méconium doit sa coloration typique. Dans les jours qui suivent la naissance, la biliverdine, éliminée en quantité plus grande, subit au niveau des cellules de la muqueuse digestive une réduction : de la bilirubine en résulte. De plus en plus abondante, celle-ci est hydratée et remplacée à son tour par de la stercobiline qui, réduite, donne du stercobilinogène, pigment incolore (Gilbert et Herscher). Le passage de la bilirubine (sérochrome de Gilbert et Herscher) dans le sang est un fait également physiologique. C'est à elle que le sérum doit sa coloration jaune citrin. Etudiant la cholémie (bilirubinémie de Chauffard) chez le fœtus et

chez l'adulte, Gilbert, Herscher et Posternak ont trouvé qu'elle était bien plus marquée chez le premier : leur procédé cholémimétrique a montré que le taux de la cholémie était avant la naissance de $\frac{1}{6350}$ et chez l'adulte de $\frac{1}{36500}$, si bien que chez ce dernier le sérum renferme 0 gr. 027 de bilirubine par litre, équivalant à 0 gr. 081 pour la masse totale du sang. Le pigment s'éliminerait ensuite par les cellules de l'épithélium rénal, s'hydratant en même temps à l'état d'urobiline et, par réduction de celle-ci, d'urobilinogène, substances que Gilbert et Herscher regardent comme des éléments normaux de l'urine. Certains auteurs (Hayem, Mongour) persistent pourtant à voir dans l'urobiline le pigment secrété par le foie malade. Ajello admet qu'elle se forme directement dans le sang aux dépens de l'hémoglobine. Pour Chauffard, l'urobilinurie indique toujours l'urobilinémie. L'action du foie sur les érythrocytes est des plus manifestes dans les cas pathologiques où la destruction globulaire devient intense : signalons simplement ici l'anémie caractéristique des processus d'hémolyse, par fragilité globulaire ou par hémolysinémie. Elle s'accompagne d'hyperbiligénie avec augmentation de la cholémie et de sclérose hépatique par accumulation anormale de rubigine. C'est d'une pathogénie semblable que relèvent les ictères observés à la suite d'une crise d'hémoglobinurie paroxystique (crise et ictère par fragilité globulaire ou par hémolysinémie). Expérimentalement, on réalise encore l'hyperbiligénie, la sclérose hépatique, splénique et rénale, l'hypercholémie en injectant de l'hémoglobine dans le torrent circulatoire chez l'animal. Certains auteurs n'ont-ils pas prétendu que la bile excrétée était proportionnelle à la

quantité d'hémoglobine détruite ou injectée? Résultat qu'il faut se garder de considérer comme acquis en pathologie humaine tout au moins.

L'hémoglobine interviendrait encore dans *la production des acides biliaires* : on les peut obtenir *in vitro* en plongeant des cellules hépatiques dans un mélange d'hémoglobine et de glycogène.

Le rôle du foie dans la *coagulation* est longtemps demeuré assez mystérieux. C'est aux recherches incessantes des physiologistes que nous devons de le mieux connaître : citons surtout les noms de Doyon et Morel, d'Aubriot et ceux de Carnot et de P. Nolf qui ont fait au dernier Congrès de Médecine deux remarquables rapports, l'un sur la thérapeutique des syndromes hémorragiques et l'autre sur la physiologie de la coagulation du sang. Celle-ci est due, on le sait, à la transformation du fibrinogène en fibrine, sous l'influence d'un ferment, le fibrin ferment ou thrombine. On admettait, il y a quelques années à peine, que le ferment coagulant existait à l'intérieur des leucocytes à l'état de proferment, de thrombogène inactif. C'est en présence des sels de calcium, pour ce indispensables, que le proferment se transformait en thrombine active ; celle-ci agissant ensuite sur le fibrinogène à la façon d'un catalyseur. Le mécanisme de la coagulation, tel qu'il résulte des plus récents travaux, semble, en réalité, plus complexe. On le peut schématiser ainsi : il existe dans le plasma une thrombokinase activante (thrombozyme de P. Nolf) qui permet au thrombogène inactif de se transformer en présence des sels de calcium en thrombine active. Celle ci réalise à son tour la mutation du fibrinogène en fibrine. L'origine des diverses substances qui entrent en jeu est multiple. Celle du thrombogène est encore peu élucidée : son existence même est

différemment interprétée par les auteurs. Celle du calcium est d'ordre extrinsèque ; absorbé quotidiennement avec les aliments, ce métal circule dans l'organisme ; une partie s'élimine par l'intestin, le reste s'accumule pour former des réserves considérables. L'origine des substances favorisantes ou thrombo-activantes n'est pas une ; certaines d'entre elles proviennent du sang (le sérum, les leucocytes et les hématoblastes renferment des thrombokinases), d'autres ont leur origine dans certains tissus (muscle, rate et surtout foie). Si l'origine du fibrinogène, enfin, semble multiple, une importance prépondérante doit être attribuée au foie. Cet aperçu suffit à montrer la part considérable qui revient au foie, producteur de fibrinogène et de thrombokinase, dans les phénomènes de coagulation. De cela témoignent d'ailleurs les résultats expérimentaux obtenus par Morel et Doyon : le sang sus-hépatique est chez le chien plus riche en fibrine que le sang de la veine porte ou de l'artère hépatique. Encore la fibrine du sang porte est-elle modifiée déjà dans sa constitution : elle précipite, non en filaments, mais en petits blocs granuleux. Si l'on supprime les fonctions du foie, soit par ablation directe de cet organe (chez la grenouille), soit par injection d'un sérum hépatotoxique ou d'huile phosphorée, le sang devient incoagulable: il ne contient plus de fibrinogène. Inversement, si l'on défibrine le sang d'un animal vivant à foie intact, les lobules hépatiques sont bientôt envahis par des polynucléaires neutrophiles qui vont sans doute rendre au foie ses propriétés antérieures et au sang son fibrinogène et sa coagulabilité. L'action coagulante des extraits hépatiques est bien connue : elle se manifeste *in vitro*. Chez l'animal vivant, ces produits peuvent déterminer l'apparition de thromboses veineuses. Tout plasma contient des thrombokinases, du thrombogène, des sels

de calcium et du fibrinogène. Il y aurait donc grand danger de coagulation intravasculaire, n'était l'existence dans le plasma de substances thrombo-empêchantes. De ces substances, les unes sont d'origine sanguine, les autres sont d'origine tissulaire (foie, rate, pancréas) et la plus importante de ces dernières est l'antithrombine dont le foie contient une réserve facilement mobilisable (Aubriot). Elle y préexiste et on peut l'en extraire en y faisant circuler une solution faiblement alcalinisée. On peut encore le faire traverser, après excision et lavage, par le sang d'un animal dont on abouche la carotide dans la veine porte ; il suffit ensuite de laver le viscère par un courant d'eau distillée pour obtenir la diastase (Aubriot). On sait aussi qu'une injection de peptone ou d'atropine supprime l'action thromboplastique de la glande hépatique. Les sels biliaires, introduits dans la veine mésaraïque ou directement dans la veine porte (et non dans la saphène), produisent de même une incoagulabilité passagère et durant parfois quelques heures à peine chez le chien ou le lapin (Doyon et Morel). Le foie a donc sur la coagulabilité du sang une double action : favorisante par la thrombokinase, empêchante par l'antithrombine.

Producteur principal de l'urée, le foie la fabrique avec l'aide d'un ferment spécial, le ferment de l'urée (Ch. Richet et Chassevant) que détruisent les injections de fluorure de sodium (Gautrelet). L'urée y naît aux dépens des substances albuminoïdes surtout, des produits ammoniacaux et de certains principes alimentaires non albumineux (hémoglobine notamment d'après Patein). Le foie règle vraisemblablement en partie la teneur du sang en urée et la valeur du coefficient azoturique du sang (Fourcroy et Vauquelin, Meissner). Mais la perméabilité rénale intervient ici plus encore peut-être que le fonctionnement hépa-

tique ; son rôle a été complètement mis en lumière par Widal et Javal.

L'origine hépatique de l'acide urique, dont le sang ne renferme normalement que des traces, fut jadis défendue par Minkowski. Admise actuellement encore par Kowalewski et Salaskin, elle est combattue pourtant par la plupart des biologistes. Pour eux, cet acide naîtrait aux dépens de la substance nucléaire des vieilles cellules altérées et notamment des leucocytes.

La fonction glycogénique du foie est une des mieux connues. D'après Claude Bernard, elle n'apparaît guère avant le quatrième mois de la vie intra-utérine ; elle est, au contraire, très précoce d'après Pflüger. On sait que la cellule hépatique fixe à l'état de granulations de glycogène les hydrates de carbone et peut-être même, accessoirement il est vrai, et après dédoublement, certaines graisses ou albuminoïdes que lui amène la veine porte. Ce glycogène, à son tour transformé en glycose par le ferment glycolytique, pénètre dans le torrent circulatoire. C'est du foie que dépend, chez le sujet normal du moins, le taux de la glycémie qui s'élève de 1 à 1,5 pour 1000 en moyenne et qui se manifeste par de la glycosurie lorsqu'il dépasse 3 p. 1000.

D'un intérêt moindre est aujourd'hui encore *l'étude de la lipémie*. Nous ne saurions toutefois passer sous silence le rôle du foie sur le taux des graisses contenues dans le milieu sanguin. Rappelons qu'il fixe, tout comme les hydrates de carbone, une partie des graisses, graisses animales surtout, qui lui arrivent par les chylifères intestinaux et la veine porte. Ces graisses sont décelables, après les repas, dans le sang porte d'abord, dans la circulation générale ensuite, sous forme de granulations réfringentes, très petites, visibles seulement à l'ultramicros-

cope : les hémoconies. De la graisse ainsi accumulée, une partie est éliminée avec la bile dans l'intestin d'où elle peut d'ailleurs retourner au foie ; — une partie est reprise par la circulation générale : — le reste enfin est dédoublé par un ferment lipolytique, par une lipase en glycérine qui disparaît rapidement du foie et en acides gras. Il est même probable que le foie est susceptible de former de la graisse aux dépens des hydrates de carbone (fonction lipogénique).

La cholestérinémie semble dépendre surtout des surrénales. En dehors de toute lésion de ces dernières, elle est pourtant souvent accrue chez les hépatiques (Chauffard).

L'action antitoxique du foie est l'une des mieux établies. Elle s'exerce sur les substances d'origine alimentaire : savons, peptones ou albumines venues de l'intestin ; — sur les composés minéraux accidentellement introduits dans l'organisme (fer, antimoine, argent, plomb, mercure, arsenic) ; — sur les poisons issus des processus de putréfaction intestinale (Halm, Massen, Nencki, Pawlow, Schupfer) ; — sur les toxines bactériennes enfin (toxines tétanique, cholérique, colibacillaire, typhique). Le foie arrête d'ailleurs les agents microbiens eux-mêmes (bactériopexie). Dans le tétanos, Vincent a observé que tout fléchissement de la glande hépatique déterminait un retard de l'opsonisation. Ce pouvoir antitoxique semble lié à la production de glycogène (Roger, Teissier, Lœper et Esmonet) : il atteint son maximum quand les cellules hépatiques sont en pleine activité sécrétoire et chargées de granulations glycogéniques. On sait d'ailleurs que l'ablation expérimentale du foie chez certains animaux ou l'établissement de la fistule porto-cave d'Eck déterminent des phénomènes d'intoxication grave avec éclampsie, coma et mort. De tout cela on peut conclure que le foie

contribue à assurer, de concert avec les glandes à sécrétion interne, l'épithélium digestif, les formations lymphoïdes et surtout le rein, la désintoxication de l'organisme. Le degré de toxicité du sérum sanguin relève autant du bon fonctionnement du foie que de la perméabilité rénale.

En résumé, le foie chez le fœtus a un rôle hémopoiétique des plus importants. Chez l'adulte, il intervient également dans la destruction des hématies vieillies et dans l'achèvement des nouveaux globules rouges. A son rôle hémolytique se rattachent la production des pigments et peut-être aussi des acides biliaires ainsi que la cholémie physiologique. Du foie naissent une thrombokinase et une antithrombine. La glande hépatique enfin règle, seule ou associée à d'autres organes (pancréas, reins, leucocytes, surrénales...), les taux de la glycémie, de l'azotémie, de l'uricémie peut-être, de la lipémie, de la cholestérinémie et assure au sérum une toxicité assez faible pour que l'intégrité et la vitalité des tissus soient respectées.

CHAPITRE II

RELATIONS ENTRE LE FOIE ET LES ORGANES HÉMATOPOÏETIQUES
LA RATE DANS LES CIRRHOSES HÉPATIQUES.

Le rôle du foie sur le sang est encore affirmé par les rapports qui existent, tant à l'état normal qu'à l'état pathologique, entre cette glande et les divers organes hématopoïétiques : rate et moelle osseuse notamment.

A l'état normal, la moelle osseuse, la moelle rouge du moins chez l'adulte, riche en médullocèles ou cellules de Neumann, est le centre principal de formation des hématies. La rate est également un centre de formation, mais est avant tout (chez l'adulte toujours) le centre de destruction des globules rouges vieillis et fragilisés. Ainsi, chez le chien, le sang de la veine splénique a une résistance plus grande que celui de l'artère ; il est également plus riche en fer et en hémoglobine bien que ces deux éléments ne subissent point toujours une augmention parallèle (Belli, Malassez et Picard, Chalier). L'hémoglobine mise en liberté, est, nous l'avons vu, amenée au foie qui l'élabore pour accumuler ses réserves de fer, former les pigments biliaires et abandonner aux globules jeunes le pigment hémoglobique qui leur manque encore. Charrin et Moussu, splénectomisant des chiens porteurs de fistule biliaire, observent que la bile diminue, devient plus

aqueuse et plus pauvre en pigments. Gauckler chez le lapin également splénectomisé et cholécystostomisé, fait des constatations analogues : l'hémolyse toxique obtenue par injection de toluylène-diamine ne donne pas la polycholie normale chez le sujet encore porteur de sa rate. Les relations entre la rate et les sécrétions internes du foie n'ont pas encore été étudiées. D'après les derniers travaux d'Iscovesco, ce sont, nous l'avons vu, les globules rouges eux-mêmes qui par leurs lipoïdes, produits d'une vraie sécrétion interne, mettraient en branle l'ensemble des organes hématopoïétiques.

Nous plaçant maintenant au point de vue pathologique, nous allons brièvement rappeler les rapports qui existent entre les altérations du sang, de la moelle osseuse et de la rate d'une part et les lésions hépatiques concomitantes d'autre part.

Dans les ictères hémolytiques ou hémolysiniques, congénitaux ou acquis, le foie et les reins (Castaigne), les ganglions spléno-pancréatiques efférents de la rate (Loeper) sont infiltrés de pigment ocre, de rubigine. La rate est en état d'hyperfonctionnement, d'hypersplénie. Augmentée de volume, elle est en pleine réaction macrophagique et pigmentaire. Il y existe une congestion active des cordons de Billroth (congestion des cordons de Ménétrier et Gauckler). La congestion des sinus qui est une congestion passive, réalisée au maximum dans l'asystolie, est bien moins accusée. — La moelle osseuse, et notamment la moelle costale, est rouge, en pleine réaction embryonnaire : des hématies nucléées s'y voient très nombreuses, certaines d'entre elles expulsant leur noyau, d'autres se divisant par karyokinèse. — Le foie ne présente pas d'angiocholite. Seule existe la sidérose déjà notée. La bile épaisse et très colorée contient parfois de petits

calculs pigmentaires. — Le siège de l'hémolyse n'a point encore été déterminé. Hayem, le plaçant dans le foie, pouvait dire qu'au sens rigoureux du mot l'ictère hémolytique n'existe pas. Minkowski, Bettmann, Von Krannhals et surtout Chauffard se sont faits les défenseurs de la théorie splénique, combattue par Widal et ses élèves, par Belli. Chauffard admet qu'il existe, dans certains cas du moins, des splénomégalies hémolysantes déterminant la mise en liberté, dans la rate, de l'hémoglobine aux dépens de laquelle le foie fabrique ensuite les pigments biliaires. Hallion attribue aussi à la rate le rôle principal, soit que la fragilité globulaire ou la présence d'hémolysines dans le plasma déterminent l'hypersplénie secondaire, soit que l'hypersplénie primitive ait pour conséquence ultérieure un ictère hémolytique. C'est pour Vaquez et Aubertin une lésion sanguine de cause inconnue qui rend les hématies très fragiles. Celles-ci s'accumulent dans la rate, s'y détruisent et libèrent leur hémoglobine que le foie va élaborer. Gilbert et Chabrol considèrent l'ictère toluylène-diaminique comme un ictère d'origine splénique. – Widal et ses élèves, Abrami et Brûlé surtout, Debove, défendent la théorie hématogène. Pour eux l'ictère toluylène-diaminique relève, en réalité, de l'action directe du poison sur les hématies. Dans la majorité des cas, la splénomégalie est la conséquence et non la cause de l'hémolyse, car c'est dans le sang même que se produit celle-ci et que se réalise la biligénie intravasculaire et indépendante du foie. A l'appui de leur théorie, ces auteurs invoquent l'origine sanguine évidente de certains ictères, des ictères post-hémo-globinuriques notamment, l'absence dans le sérum sanguin et dans les urines de sels biliaires et partant l'absence de toute manifestation d'intoxication biliaire, de cholalémie (bradycardie, prurit...) ; l'absence d'hypercho-

lestérénémie (xanthelasma...) ; — enfin et surtout les analogies offertes par les faits, biens connus depuis Chalier, de biligénie locale. Ces ictères hémolytiques locaux sont même parfois le point de départ d'ictères hémolytiques généralisés (observation de Troisier chez les pneumoniques ; observations de Gougerot et Salin).

L'étude du foie dans les anémies a été faite par Gilbert et Garnier, Gilbert et Castaigne, et surtout Aubertin — Les lésions du foie dans la *chlorose,* affection de pathogénie d'ailleurs encore discutée, sont mal connues. Gilbert et Castaigne ont noté pourtant l'insuffisance hépatique, partielle ou complète — Dans les *anémies post-hémorragiques* réalisées expérimentalement chez le lapin, et dans un cas de purpura hémorragique mortel chez une jeune fille de 16 ans, Gilbert et Garnier décrivent des altérations de la cellule hépatique : celle-ci présente une tuméfaction transparente, elle renferme dans son protoplasma de petites boules claires et vitreuses. Cet état reste longtemps compatible avec un développement normal ou même exagéré de l'élément noble ; il aboutit pourtant à la mort cellulaire.

Ch. Aubertin, étudiant dans sa thèse les réactions du sang dans les *anémies graves*, fait remarquer que les signes hématologiques de l'anémie pernicieuse (augmentation de la valeur globulaire, poïkilocytose, polychromatophilie, présence de globules rouges nucléés nains et géants, augmentation du nombre des hématoblastes, polynucléose avec myélocytose) ne lui appartiennent point en propre. Ils témoignent dans la plupart des cas d'une réaction médullaire intense, vraie réaction de défense de l'organisme. Ils manquent d'ailleurs dans les formes dites aplastiques, formes graves et qui ne pardonnent point de la maladie de Biermer, tandis que les formes plastiques

peuvent présenter des périodes d'amélioration ou de rémission, voire même guérir par l'opothérapie médullaire. Décrivant les lésions anatomiques des organes hématopoiétiques dans les anémies plastiques (anémies ortho et métaplastiques), Aubertin oppose aux lésions macrophagiques du foie et de la rate, lésions attribuables à une destruction globulaire intense, les lésions de la moelle osseuse, liées au contraire à une régénération sanguine évidente. — La moelle osseuse est rouge, d'aspect embryonnaire. Les canalicules osseux qui la renferment sont parfois élargis : cette ostéoporose a été bien décrite par Van der Stricht et Warthin. Au microscope : diminution, parfois même disparition des vésicules adipeuses caractéristiques de la moelle jaune adulte ; augmentation et prédominance parfois presque exclusive des éléments jeunes et notamment de ceux de la série hémoglobique (normocytes, mégalocytes, normoblastes, mégaloblastes, mégacaryocytes), quelques cellules macrophages enfin bourrées de pigment sanguin à la faveur de la destruction globulaire). — Dans la rate se présentent trois aspects histologiques principaux répondant sans doute à trois stades différents du processus hématolytique. Dans un premier stade, existent des signes d'une destruction globulaire active : la pulpe est surchargée de pigment ferrique, ses noyaux clairs se sont multipliés. Dans un second stade, ces lésions sont moins accusées : les pigments se retrouvent en proportion moindre, la multiplication des noyaux clairs aboutit à la production d'une sclérose hypertrophique pulpaire. Dans un stade ultime enfin, la rate est atrophiée ; la pulpe est parcourue par de grandes travées dures et scléreuses, qui sont très rapprochées les unes des autres ; elle contient un grand nombre de petites cellules rondes, quelques noyaux clairs, peu de pigments, de

rares éléments macrophagiques. — Les corpuscules de Malpighi gardent leurs dimensions normales, mais leurs limites sont moins précises et leur tissu lymphoïde est comme relâché du fait de la diminution des lymphocytes. Dans les ganglions lymphatiques et dans tous les organes lymphoïdes se retrouve cette diminution du nombre et parfois même des dimensions des lymphocytes. « Il y a, en un mot, hypoplasie du système folliculaire en général» (Rieux). — Le foie présente souvent des altérations banales : stéatose, hémorragies, foyers de nécrose centrolobulaire. Ses cellules, même bourrées de granulations graisseuses, renferment de la rubigine en abondance. Cette surcharge en pigment ferrique se ferait par l'intermédiaire des polynucléaires ou des éléments macrophagiques venus de la rate. Les globules rouges sont absents ou peu abondants, mais les globules blancs existent en très grand nombre dans la lumière des capillaires intrahépatiques. Cette suractivité macrophagique ne semble pas évoluer vers la cirrhose : peut-être ne devient-elle vraiment intense que lorsque la rate entièrement sclérosée ne suffit plus à sa tâche et ne peut plus à elle seule détruire les globules altérés par les toxines encore inconnues de l'anémie pernicieuse. Cliniquement, Gilbert et Garnier avaient dès longtemps constaté l'hypertrophie de la glande hépatique et son hyperfonctionnement.

Les *anémies infantiles pseudo-leucémiques* sont des états anémiques observés dans la première enfance et intermédiaires entre les anémies plastiques et les leucémies. Il faut en séparer les splénomégalies primitives dues à des parasites du genre Leishmania, tels que le Kala-Azar. Décrite par von Jacks et Luzet, l'anémie pseudo-leucémique se caractérise par une hypoglobulie assez marquée (de 1.500.000 à 500.000 G. R.) avec hématies

nucléées assez nombreuses, — par une leucocytosenotable avec, suivant les cas, polynucléose et myélocytose, ou lymphocytose, ou prolifération également marquée des granulocytes et des lymphocytes. Dans certains cas, même prédominance des éosinophiles (R. Labbé et Ch. Aubertin). — Dans ces affections, la moelle osseuse est hyperplasiée, rouge et diffluente, elle montre une prolifération remarquable des éléments de la série hémoglobique ainsi qu'une réaction leucocytaire secondaire, mais également très active. — La rate est volumineuse, scléreuse. Sa capsule est épaissie. Le microscope y dénote une sclérose pulpaire plus ou moins accusée avec, suivant les cas, réaction myéloïde ou hypertrophie des corpuscules de Malpighi. — Le foie dans les formes intenses a tous les caractères du foie fœtal. On y peut, en tous cas, retrouver, de même que dans les reins, les poumons, les ganglions, le thymus, des ilôts aberrants de tissu hémopoïétique hyperplasié.

Nous retrouvons cette coïncidence des altérations du sang, des organes hématopoïétiques et du foie dans les *leucémies*, processus intermédiaires aux processus inflammatoires, d'une part (prolifération de cellules normalement chargées de la défense de l'organisme) et aux processus néoplasiques de l'autre (prolifération excessive des mêmes éléments) (Rieux).

Dans les *leucémies myéloïdes* chroniques, il existe dans le sang de l'hypoglobulie avec hématies nucléées assez rares, granulocytes (polynucléaires et myélocytes, neutrophiles surtout) en nombre considérable (200.000 à 300.000 en moyenne). Les lymphocytes et les lympholeucocytes sont peu abondants. Dans la leucémie aiguë à type myélogène, on note de même hypoglobulie, hématies nucléées assez rares, leucocytose [50.000 à 300.000 glob. blancs]

avec prédominance des macrolymphocytes indifférenciés et présence de promyélocytes, gros mononucléaires à noyau arrondi et à protoplasma finement granuleux. Dans ces types de leucémie, la moelle osseuse est en pleine réaction. C'est une réaction myéloïde intense avec prédominance des éléments de la série blanche (mégacaryocytes et myélocytes granuleux dans la forme chronique, — macrolymphocytes surtout dans la forme aiguë). La macrophagie, la production des hématies normales ou nucléées sont très secondaires. La moelle est ferme, mais de coloration blanche ou grise. La rate participe plus activement peut-être que la moelle à la transformation myéloïde ; volumineuse, dans la leucémie chronique surtout, elle est épaissie, scléreuse, parcourue de travées fibreuses. Les corpuscules de Malpighi sont très altérés ; dans la forme chronique, ils ont entièrement disparu pour faire place au tissu myéloïde qui encombre également les cordons de Billroth eux-mêmes très volumineux par rapport aux sinus vasculaires. Notons encore l'existence de pigment ferrique et de cellules macrophages, indice d'un processus hémolytique et leucolytique intense. – Les ganglions, et d'une façon générale tout le système lymphatique, n'ont qu'un rôle très secondaire : leur hypertrophie est généralement minime. Le microscope n'y montre que de rares amas myéloïdes qu'il est exceptionnel de voir se substituer aux éléments lymphoïdes. — Le foie dans la leucémie myéloïde est très gros, mou, mais de coloration jaune pâle uniforme. Les espaces portes, de dimensions normales ou agrandis, sont indemnes de toute cirrhose : la veine porte, l'artère hépatique, le canalicule biliaire s'y distinguent aisément avec leurs caractères normaux. Il existe pourtant quelques néocanalicules. Le tissu fibreux se dissocie en un grand nombre de logettes contenant des

éléments myéloïdes, (macrolymphocytes indifférenciés dans la forme aiguë) et l'on y retrouve des sinus veineux limités simplement par un endothélium embryonnaire. Les cellules hépatiques présentent de la surcharge pigmentaire. Leurs travées sont tassées et écrasées par les capillaires dilatés et gorgés de sang leucémique. Cet état se retrouve encore au niveau des veines sus-hépatiques si bien « qu'on a, en somme, l'aspect du foie cardiaque, avec cette particularité qu'au lieu de sang normal, la stase est faite de sang myéloleucémique » (Rieux). On retrouve, d'ailleurs, dans la plupart des organes ou parenchymes, cette infiltration myéloïde périvasculaire si nette au niveau des capillaires hépatiques.

Dans les *leucémies lymphoïdes*, l'examen du sang nous montre principalement une diminution parfois très marquée des globules rouges avec absence d'hématies nucléées ; les globules blancs sont très nombreux (de 50.000 à 300.000). Les lymphocytes sont de beaucoup prédominants dans la leucémie chronique ; les macrolymphocytes indifférenciés le sont dans la leucémie aiguë, mais dans celle-ci, se retrouvent également, formes de transition vers les lymphocytes, des cellules à gros noyau fortement basophile et à protoplasma très réduit. Les granulocytes (polynucléaires, myélocytes) sont très diminués ou absents. Les diverses formations lymphatiques, surtout les ganglions, subissent la transformation lymphoïde : ils s'hypertrophient et le microscope n'y montre que des lymphocytes et des mononucléaires tassés les uns contre les autres et presque sans mélange d'autre espèce cellulaire, même d'hématies. Seuls s'y retrouvent, en outre, des plasmazellen isolés et des cellules macrophages le plus souvent au repos. L'hypertrophie splénique, constante et modérée dans la leucémie chronique, s'observe dans la

moitié seulement des cas de leucémie aiguë. Au microscope, proliférations des zones lymphoïdes qui donnent à une coupe de rate l'aspect « d'un conglomérat de masses lymphoïdes » (Erhlich, Lazarus et Pinkus). Les corpuscules de Malpighi sont volumineux, leurs limites sont indécises, leur tissu réticulaire est minime : ils sont bourrés de lymphocytes (gros lymphocytes dans les formes aiguës) qui envahissent en rangs serrés l'adventice des vaisseaux glomérulaires, amincissent leurs parois et leur donnent l'aspect de sinus veineux. Les cordons de Billroth sont difficilement reconnaissables et tranformés entiérement en tissu lymphoïde. Les sinus veineux, décelés par les hématies qu'ils charrient, sont très écartés les uns des autres. Notons encore quelques dépôts surtout sous-capsulaires de pigment ferrique et de nombreux macrophages groupés par zones et bourrés de débris cellulaires : témoins du rôle cytolytique de la rate. La moelle ne participe que secondairement à la transformation lymphoïde : les mégacaryocytes, les hématies nucléées, les myélocytes, les polynucléaires y sont en petit nombre. Ils ont été comme déplacés par les lymphocytes dans la leucémie chronique, par les macrolymphocytes dans la leucémie aiguë. Quant au foie, ses altérations ne sont point ici très importantes : il est pourtant le siège d'une infiltration leucémique, parfois diffuse, avec formation fréquente de de véritables lymphômes dont la structure rappelle celle des ganglions lymphatiques. De semblables néoformations se peuvent retrouver d'ailleurs dans les poumons, les reins, les testicules, le thymus...

Nous aurons à étudier dans la suite des cas de cirrhoses, biliaires, ou veineuses, où la formule sanguine est une formule leucémique.

L'hémophilie, qu'on l'attribue à l'insuffisance ou à l'im-

perfection des ferments coagulants du sang, de la plasmase (hémophilie sporadique de Weil) ou à la présence de substances anticoagulantes (hémophilie familiale) relèverait de lésions ou de troubles fonctionnels du foie, pour la plupart des auteurs. Certains, il est vrai, incriminent les glandes vasculaires sanguines (thyroïdes, ovaires, surrénales).

Des altérations hépatiques ont de même été fréquemment décrites dans le *purpura*.

La rate est des organes hémopoïétiques celui qui, dans les cirrhoses hépatiques, présente des lésions les plus intéressantes.

La moelle osseuse n'est guère altérée que dans les cirrhoses pigmentaires (infiltration de rubigine), dans les cirrhoses avec ictère hémolytique (sidérose et réaction embryonnaire) ou avec leucémie (infiltration lymphémique ou myélémique). Bleichræder a, dans 12 cas, constaté la reviviscence de la moelle jaune et la présence de cristaux de Charcot-Leyden.

Les ganglions abdominaux sont gros et de teinte rouillée dans les cirrhoses pigmentaires. Dans les cirrhoses biliaires, les ganglions périhépatiques surtout et parfois aussi les ganglions inguinaux et axillaires sont hypertrophiés, de coloration rouge foncé, gris noirâtre ou noir. Ils sont diffluents, mous et non indurés comme dans le cancer (Lereboullet). Ils sont pour Lereboullet liés à l'infection qu'il place à l'origine de la maladie de Hanot.

D'une façon générale, *la rate* est augmentée de volume dans les divers types cliniques de cirrhose. Elle est, comme le foie et la moelle osseuse, envahie par les productions myéloïdes ou lymphoïdes dans les *cirrhoses avec*

leucémie. Elle est infiltrée de pigment ferrique et en pleine activité hémolytique et hématopoïétique dans *les cas avec ictère hémolytique*. Sidérose encore dans *les cirrhoses pigmentaires* proprement dites et notamment dans celles du diabète ; la rate, peu volumineuse, tantôt molle et diffluente, tantôt indurée, a sa pulpe encombrée de masses pigmentaires, disposées surtout au voisinage des travées fibreuses ou dans leur épaisseur. *Dans les cirrhoses veineuses*, la rate, hypertrophiée presque toujours, présente de la périsplénite avec épaississement capsulaire. Elle est de couleur lie de vin. Des cloisons fibreuses, blanchâtres ou rosées, sillonnent son parenchyme. Dans un cas bien étudié de F. Bezançon, une rate de 250 gr. était entourée d'une coque extrêmement épaisse de périsplénite, constituée par des lamelles de tissu conjonctif, stratifiées et anastomosées. La capsule était très inégale, peu épaissie sur certains points, très épaissie sur d'autres. De cette capsule partaient de grosses travées qui s'enfonçaient en coins dans le parenchyme et s'envoyaient des anastomoses constituées par des fibrilles épaissies de tissu réticulé. Les artérioles étaient le siège de périartérite et semblaient les axes d'un autre processus de sclérose. Dans les loges ainsi délimitées le tissu réticulé était lui-même extrêmement épaissi, les sinus étaient très dilatés : il en résultait que le tissu propre de la rate était comme étouffé. Les cordons intervasculaires de Billroth, très pauvres en cellules, semblaient réduits à l'état de cordons fibreux servant de parois aux sinus. Les corpuscules de Malpighi par contre étaient peu modifiés. Dans certaines observations, la pulpe splénique renferme de grands macrophages chargés de pigments.

Dans les cirrhoses biliaires hypertrophiques, la rate, très grosse, pèse de 950 à 1300 gr. (Hanot). Cette grosse

rate est même le symptôme caractéristique du type hypersplénomégalique de Gilbert et Fournier. La forme de la glande est généralement conservée. La périsplénite est très marquée et l'on peut parfois trouver des plaques cartilagineuses assez grandes. Il existait, dans un cas de Landrieux et Milian, de nombreuses bosselures à la surface externe. La pulpe est tantôt molle et diffluente, tantôt ferme. Signalons ici les grosses rates méta-ictériques de Gilbert et Lereboullet qui, parfois énormes, ne présentent pas de lésions apparentes, mais seulement de l'épaississement des tractus conjonctifs et des parois vasculaires; les corpuscules de Malpighi ne paraissent pas augmentés de volume; la pulpe est plutôt un peu gorgée de sang.

Des lésions microscopiques diverses ont été décrites par les auteurs dans les cirrhoses biliaires. Dans un cas de Kiener, il y avait surtout hyperplasie du système lymphoïde au niveau des corpuscules de Malpighi et le long des artérioles. Pour Gilbert et Lereboullet et pour Gauckler, il n'y a point de différences anatomiques essentielles entre la rate des cirrhoses veineuses, celle des cirrhoses biliaires et même celle des splénomégalies dites primitives. *La splénomégalie relève avant tout, pour Lereboullet, de l'hypertension portale,* elle-même créée par la sclérose primitive du foie; les lésions congestives caractérisent la rate cirrhotique ou rate hépatique. Dans la plupart de ses examens, Lereboullet trouve les sinus pulpaires gorgés de sang et les corpuscules de Malpighi par contre peu hypertrophiés. La périsplénite et l'épaississement des travées (qui dominaient dans le cas de Landrieux et Milian) sont sans grande importance. Il faut noter encore une certaine hypergenèse du tissu lymphoïde et parfois une réaction myéloïde légère et à peine ébau-

chée. Car l'infection subaiguë ou chronique qui, pour Gilbert et son élève, est cause de la maladie de Hanot, l'anémie et la cholémie consécutives sont aussi susceptibles de déterminer des réactions dégénératives et hypertrophiantes des tissus lympho-conjonctifs. Elles ne sont point sans jouer un rôle dans la production de la grosse rate cirrhotique, mais ce rôle n'est que secondaire.

Toute autre est la conception de Gauckler. La rate cirrhotique n'est point pour lui une rate de stase : la rate cardiaque est une rate petite où prédominent les lésions de sclérose atrophique : sclérose dense, extrêmement fibreuse, formée de tissu conjonctif adulte parsemé de noyaux, frappant les travées vasculaires et les grosses travées de cloisonnement. Ces lésions peuvent, au voisinage de ces travées, se propager jusqu'au réticulum pulpaire. Pulpe parenchymateuse et corpuscules de Malpighi sont étouffés par le tissu de sclérose. — La rate cirrhotique, bien que l'infection soit à l'origine des phénomènes érythrolytiques qui la créent, n'est point davantage une rate infectieuse typique : les corpuscules de Malpighi sont, en effet, constamment indemnes dans la cirrhose. Différentes aussi sont les rates que l'on rencontre dans la tuberculose, dans les auto-intoxications ne déterminant point d'hémolyse, dans la sénilité et dans l'artériosclérose. — Gauckler décrit comme un plasmode la charpente réticulaire de la pulpe splénique et ses noyaux. Ceux-ci sont ovalaires, arrondis ou réniformes, ils possèdent un ou deux nucléoles et sont peu riches en substance chromatophile ; parfois même en sont-ils dépourvus. On les peut rencontrer isolés, dépouillés de tout cytoplasma sur les travées qui délimitent les mailles du parenchyme. Ce plasmodium est, de même d'ailleurs que certains mononucléaires d'origine folliculaire, doué d'une action macro-

phagique évidente : souvent dans son intérieur se voient des vacuoles claires, des polynucléaires altérés, des débris de noyaux leucocytaires (tingible Körper), des fragments de globules rouges ou des pigments sanguins. — C'est la sclérose hypertrophique pulpaire qui est la lésion essentielle des grosses rates des cirrhoses : elle est caractérisée à son premier dègré par la multiplication des noyaux clairs des cellules du réticulum pulpaire et coïncide le plus souvent avec une réaction macrophagique plasmodiale intense. Il existe alors une sclérose lâche, hypertrophiante, très riche en noyaux clairs et restreignant les territoires folliculaires qu'elle envahit progressivement de leur périphérie vers leur centre. Plus tard, elle peut s'organiser, devenir plus dense et plus fibreuse, mais jamais elle ne prend l'aspect de la sclérose atrophique telle que la réalise l'hypertension portale seule. Cette sclérose atrophique peut d'ailleurs évoluer à titre contingent à côté de la sclérose pulpaire : elle entrave alors le développement de l'hypertrophie splénique et c'est le rapport entre l'intensité des deux processus atrophiant et hypertrophiant qui conditionne finalement le volume de la rate. Des lésions folliculaires, de la congestion, peuvent aussi s'observer ultérieurement. Perrin (de Nancy) a bien démontré que le volume de la rate diminuait après les hémorragies gastro-intestinales amenant une chute de la pression dans le système porte. De même la rate, après ablation à l'autopsie, s'affaisse et l'injection d'eau dans l'artère splénique lui rend son volume primitif (épreuve de l'eau). — L'on s'explique aisément dès lors les aspects variables à l'infini des rates cirrhotiques. « Le mécanisme de la production de cette cirrhose serait le suivant : dans les affections hépatiques (scléreuses notamment), le rôle normal de destruction et d'englobement des hématies par

les macrophages de la pulpe serait considérablement augmenté ; il y aurait une sollicitation macrophagique continuelle qui amène par sa continuité toutes les lésions scléreuses hypertrophiques de la rate» (F. Bezançon). — En conclusion : la rate cirrhotique est une *rate hémolytique* ; cela est vrai dans la cirrhose atrophique aussi bien que dans la cirrhose biliaire, mais le processus évolue beaucoup plus vite en général dans la maladie de Laennec. Dans la plupart des cas donc, suivant Gauckler, dans toutes les cirrhoses veineuses notamment et dans les cirrhoses biliaires d'origine angiocholitique (origine constante pour Gilbert et Lereboullet), les lésions du foie sont primitives : elles déterminent les adultérations sanguines qui vont provoquer dans la rate la réaction macrophagique et la sclérose pulpaire consécutives. Les modifications du sang peuvent être pourtant primitives. Il est facile de les réaliser chez le lapin intoxiqué par la toluylène-diamine. Gauckler les a vues chez 4 lapins déclancher ainsi la réaction splénique macrophagique déjà étudiée et l'apport ultérieur au foie par les veines splénique et porte des macrophages chargés des produits de l'hémolyse. Et l'on peut, pour cet auteur, admettre que ces mêmes macrophages vont désormais déterminer une cirrhose hépatique secondaire : soit qu'ils s'organisent localement, sur place (cirrhose portale), soit qu'ils sollicitent de façon exagérée les fonctions pigmentaires des cellules hépatiques (cirrhoses d'origine épithéliale), soit enfin que la bile, anormalemenl riche en pigments biliaires, détermine ou du moins favorise en les traversant des altérations des canalicules biliaires (cirrhoses par angiocholite et périangiocholite secondaires). Cliniquement ni expérimentalement, Widal ni ses élèves n'ont pourtant jamais constaté de

lésions de cirrhose hépatique au cours d'un ictère hémolytique, si prolongé soit-il.

Gaückler admet donc l'existence de *splénomégalies primitives*. Les cirrhoses biliaires métasplénomégaliques notamment ne sont point, à l'en croire, exceptionnelles. Chauffard les a dès longtemps décrites. « Il semble qu'il y ait une famille naturelle de faits qui, partant des splénopathies dites primitives de Gaucher, Debove et Brühl, sans réaction propre du foie, passe par les ictères infectieux chroniques splénomégalitiques de Hayem pour aboutir, suivant l'orientation définitive de la lésion hépatique, soit aux formes atrophiques veineuses de la cirrhose (maladie de Banti), soit aux cirrhoses hypertrophiques biliaires ». Floresco, Landrieux et Milian se rallient à l'opinion de Chauffard, ainsi que l'école italienne avec Banti. Les données récentes sur les ictères hémolytiques aideront sans doute à solutionner cette question. Gilbert et Lereboullet, Surmont, Fournier, Dominici, défendent l'origine angiocholitique constante et toujours primitivement hépatique de la cirrhose de Hanot (lésions anatomiques du foie, phénomènes fébriles...) Cette origine est manifeste dans certains cas. Elle est évidente aussi dans les cirrhoses lithiasiques. D'autres encore voient dans la maladie de Hanot une infection généralisée, à localisation hépatique et splénique. Pour Kiener, Ascoli, Kirikow, Janowski, Erlanger, Géraudel, angiocholite et périangiocholite seraient des phénomènes secondaires : la cirrhose est à l'origine une hépatite chronique à poussées subaiguës (d'où l'ictère, la fièvre, l'hépatalgie, la réaction lymphoïde de la rate notée par Kiener). En fait les cirrhoses biliaires semblent fréquemment liées à des maladies infectieuses (fièvre tyhoïde, syphilis, tuberculose). Pour Roch, la grosse rate des cirrhoti-

ques est la conséquence d'une infection frappant l'appareil hépato-pancréato-splénique, du moins dans la majorité des cas.

Les splénomégalies primitives pourraient aboutir aussi à une cirrhose veineuse d'origine portale et périportale. Ainsi se caractérise la *maladie décrite par Banti*, en 1894. Due pour l'auteur italien à une toxi-infection qui réaliserait primitivement des adultérations sanguines et plus tard des lésions successives de la rate et du foie, elle évolue en trois stades. Dans le premier stade, qui dure de 6 à 7 ans : grosse rate, anémie légère sans troubles urinaires ni hépatiques. Dans le second stade, qui est de durée moindre : troubles digestifs, diarrhée, oligurie, gros foie. Dans le troisième stade, enfin : ascite, urines rares et urobiliniques, foie atrophié.

Les lésions de la maladie de Banti seraient les lésions banales de la cirrhose atrophique pour Gauckler, Cornil et Bondareff. La rate est, pour Gilbert et Leroubellet qui contestent d'ailleurs l'existence de l'affection, une rate congestive liée encore à l'hypertension portale. Pour Bret et Cordier, le processus sclérosant serait à point de départ uniquement vasculaire, respectant la capsule et les grosses travées fibreuses. Pour Gauckler et pour Maragliano, pour Dock et Scott Warthin, la rate est une rate hémolytique. Banti y décrit des lésions de fibro-adénie : tandis que les veines ne sont pas ou sont à peine dilatées, le tissu conjonctif présente une hyperplasie considérable et les corpuscules de Malpighi, des altérations régressives. La capsule et les travées qui en naissent sont épaissies ; les filaments du réticulum pulpaire sont hypertrophiés ; ses logettes, plus étroites, contiennent moins d'éléments cellulaires ; les corpuscules subissent la transformation fibreuse : dans les cas anciens, quelques-uns seulement

subsistent, reconnaissables, çà et là, mais rapetissés et déformés. La pulpe splénique est bien moins riche en sang qu'à l'état normal (Litten) ; elle ne contient plus d'hématies nucléées (Sabrazès et Cauvin). Les lésions de la veine splénique et celles de la portion sus-spléniques de la veine porte sont fréquentes L'endophlébite est assez souvent notée : plaques saillantes ou indurées, diffuses ou circonscrites, de l'endoveine qui se peuvent comparer à l'athérome ou à la sclérose aortiques. Rappelons ici que des cas assez nombreux de cirrhose hépatique avec endophlébite splénique initiale ont été rapportés par Banti, Goodhart, Lesné et Lœderich, Landrieux et Milian, Œttinger et Fiessinger. Les lésions hépatiques débuteraient dès la seconde période de l'affection, autour des rameaux portes. Au stade ultime, elles sont identiques à celles de la cirrhose de Laennec : mais les anneaux fibreux seraient plus minces et assez riches en cellules rondes. La moelle osseuse, normale pour la plupart, serait, d'après Cauvin, rouge en plein état fœtal, très riche souvent en hématies nucléées. Les ganglions lymphatiques sont normaux. Signalons enfin la dégénérescence graisseuse des ganglions semi-lunaires et du plexus solaire : James Barr (de Liverpool) attribue à ces lésions du sympathique, qu'il a décrites, un rôle capital dans la pathogénie de la maladie de Banti. Elles détermineraient des troubles vaso-moteurs et de la congestion du foie et de la rate, plus facilement extensibles. D'où exagération des fonctions hémolytiques et, à la longue, transformation fibreuse de ces deux organes. L'accumulation du sang dans les viscères abdominaux amènerait l'anémie dans les autres parties du corps, la chute de la pression artérielle et, ultérieurement, des troubles fonction-

nels du cœur et souvent même des hémorragies favorisées d'autre part par l'adultération sanguine.

L'entité morbide, décrite par Banti, est encore discutée. Certains auteurs contestent son authenticité : pour Gilbert et Lereboullet, les faits qu'elle vise sont disparates, les cas publiés s'expliquent par des causes classées et d'ailleurs multiples (tuberculose, syphilis, lithiase..), celles des cirrhoses vraies du foie, veineuses ou biliaires ; les lésions anatomiques de la rate sont celles de la rate de stase. On les peut réaliser expérimentalement en provoquant l'hypertension portale, soit par action directe sur la veine porte, soit par action indirecte en déterminant par leur ligature la dilatation des voies biliaires. Bref la splénomégalie serait secondaire à des altérations des canalicules biliaires qu'il n'est d'ailleurs point toujours facile de retrouver cliniquement. Ici encore la rate se comporte comme le ganglion du foie, et les faits décrits par Banti doivent être assimilés à l'ictère acholurique splénomégalique d'origine angiocholitique. Seules certaines néoplasies spléniques, (leucémies), certaines inflammations chroniques (tuberculose, syphilis) seraient parfois capables de retentissement pathologique sur le foie.

Zypkin, Albu, Naunyn et même Gauckler admettent aussi l'antériorité des lésions hépatiques, mais ils font de la cirrhose atrophique une cirrhose veineuse banale, sans angiocholite. Pour Romarino et Foa, splénomégalie et cirrhose relèvent simultanément d'une seule et même origine intestinale.

Chauffard, Cheinisse, Floresco se sont faits, en France, les défenseurs de la théorie de Banti. On peut invoquer en sa faveur, outre des arguments cliniques d'ailleurs contestés, des arguments anatomiques, expérimentaux et thérapeutiques. Cliniquement, il est, de l'aveu de Gilbert

et Lereboullet, des splénomégalies existant en dehors de toute altération du foie (leucémie, tuberculose, paludisme...). Le paludisme notamment, touche la rate bien avant que se constitue la cirrhose de Kelsch et Kiener. Il en serait de même pour Chauffard de la fièvre typhoïde. L'anatomie nous montre qu'il existe des cirrhoses veineuses périportales secondaires à des altérations veineuses splénoportales (Devé et Cauchois). Dans un cas de Oulmont et Ramond, des lésions déjà anciennes de la rate coïncidaient avec des lésions toutes récentes du foie. Rappelons simplement les recherches expérimentales de Gauckler avec la toluylène-diamine ; celles de Chauffard avec les granulations de carmin ou l'encre de Chine, celles de Chauffard et Castaigne avec une culture de bacilles de Koch, celles de Breccia. Sans doute les recherches bactériologiques pratiquées dans divers cas de maladie de Banti sont restées négatives, mais la toxicité du sérum sanguin a été mise en évidence par Sippey : injecté au lapin, le sérum le tue rapidemment. La splénectomie est enfin le seul moyen efficace pour arrêter définitivement les progrès de la maladie de Banti. Son action est d'autant plus favorable qu'elle est pratiquée plus tôt (85 °/° de guérisons à la première période, 60 °/° à la seconde, 40 °/° seulement à la troisième).

Un certain nombre d'auteurs, modifiant la description donnée par Banti, veulent élargir le cadre de l'affection. Bleichrœder va jusqu'à admettre que les cirrhoses du foie débutent constamment par des altérations de la rate : la maladie de Banti, n'est pour lui qu'une cirrhose hépatique où l'adultération sanguine est particulièrement marquée. Sénator de même, décrivant comme maladie de Banti tous les cas d'anémie splénique avec ascite, arrive à comprendre sous ce nom nombre de cirrhoses veineuses banales avec grosse rate. Elle se confond pour Maragliano et

Lang avec l'anémie splénique. Elle embrasse pour Klopstock tous les cas intermédiaires entre l'anémie splénique et la cirrhose hépatique. Dock et Scott Warthin la rapprochent de l'ictère chronique splénomégalique de Hayem : celui-ci est réalisé lorsqu'à la maladie de Banti s'ajoute l'ictère, ictère dû lui-même à des poussées d'endo ou de périphlébite portale. Pour Bucco, elle n'est séparée de la maladie de Hanot que par une série de formes intermédiaires. Castaigne et Chiray acceptent le type morbide fixé par Banti, mais ils le considèrent, non comme une entité liée à une infection spécifique d'ailleurs ignorée, mais comme un syndrome dépendant de toxi-infections diverses. C'est ainsi que Castaigne a vu une splénomégalie tuberculeuse évoluer plusieurs années avant l'apparition d'une cirrhose hépatique avec ascite. Il a pu, avec Chauffard, réaliser expérimentalement un foie ficelé tuberculeux en injectant dans la rate une culture atténuée de B. de Koch. La syphilis acquise (Caussade et Milbit) ou héréditaire (Schmidt de Mayence), la malaria (Kelsch et Kiener, Lesné et Lœderich, Suleymann Nouman), le paludisme héréditaire même (Roch), les leishmanioses (Kala-azar), la leucémie myélogène, pourraient être à l'origine du syndrome de Banti.

La question de l'existence de la maladie de Banti est donc encore très discutée. Les travaux du Congrès de Médecine de 1910 n'ont pu l'élucider, pas plus d'ailleurs, semble-t-il, que celle de la précession constante (Gilbert et Lereboullet) ou non (Chauffard, Banti, Gauckler) des lésions du foie sur celles de la rate. Les relations entre le foie et les organes hématopoïétiques, rate notamment, n'en sont pas moins indiscutables : tant à l'état normal qu'à l'état pathologique, dans les affections primitivement sanguines et dans les affections hépatiques, cirrhoses notamment.

CHAPITRE III

HISTORIQUE

Les travaux d'ensemble sur l'hématologie des cirrhoses du foie sont rares dans la littérature médicale qui est, par contre, très riche en notes et travaux épars.

Ni Laennec, ni Bright n'ont étudié le sang. Hanot, dans sa thèse de 1875, n'en mentionne pas les altérations. Il relate pourtant une observation de Fiouppe ayant trait à un malade chez qui, à un premier examen, globules rouges et blancs étaient en proportions normales, tandis qu'à un second examen existait un état crénelé des hématies avec leucocytose intense (1 G. B. pour seulement 20 G. R.). Schachmann, dans son travail sur les cirrhoses lithiasiques (1887), est également muet sur les adultérations sanguines. Nous ne trouvons guère d'indications utiles ni dans le Traité des maladies du foie de Labadie-Lagrave (1892), ni dans celui de Lancereaux (1899) sur les affections du foie et du pancréas. Chauffard, dans le Traité de Médecine (1902); Gilbert et Surmont, dans le Traité de Médecine et de Thérapeutique ; Castaigne et Chiray, dans le Manuel (1910) ; les élèves de Gilbert dans un livre récent (1910); résument brièvement les principales recherches. A cela se bornent encore la plupart des ouvrages sur les Maladies du sang : Traité de Hayem en 1889, travail de Wlajew en 1894, études de Cabot (de

New-York) en 1901, et d'Ewing (de Londres) en 1901, Traité de Bezançon et Griffon en 1904.

Il faut, par contre, signaler la très importante thèse de Cauvin (1904), de Bordeaux, inspirée par Sabrazès, sur l'hématologie des maladies du foie et de la maladie de Banti ; les recherches de Bleichrœder (1904), de Rubinato (1907), de Ferraninni (1907), de Schiffone (1907) et celles enfin de Perrin (1908) sur l'anémie dans les cirrhoses veineuses.

Celles-ci ont fait l'objet de nombreuses observations où fut pratiqué et noté l'examen du sang, examen souvent d'ailleurs incomplet. Il faut citer les noms de Ménétrier en 1900, de Léon Bernard et Sabaréanu (cirrhoses tuberculeuses) en 1904 et 1906, de Floresco (de Bucarest) en 1905, de Candela en 1906, de Courmont et Crémieux (cirrhose avec néoplasme) en 1908, de Debove, Ferrand, Trémolières et Caïn en 1910. Gilbert et Chiray (1907), Belgrano (1909) étudient le sérum. Gilbert et Garnier (1898), Talley et surtout Perrin, déjà cité, mettent en évidence l'anémie des cirrhotiques. Des cas de cirrhose veineuse avec pseudo-leucémie ou leucémie sont rapportés en Allemagne par Klein (1890), Bleichrœder (1904) et Mosse (1908). La coexistence d'ictère hémolytique à forme grave, pour être rare, n'est point exceptionnelle : il suffit de se reporter aux trois observations de Castaigne (1907), à celles de Chalier (1909), à celle de Le Play (1909), à celles encore de Robin et Fiessinger (1910), de Mouisset, Chalier et Nové-Josserand (1910), de Roque et Chalier (1911), de Trémolières et Caïn (1913) et au rapport de Guillain et Troisier au Congrès de Lyon (1911). Dès longtemps, Maragliano et Castellino avaient noté l'hyporésistance des hématies (1887).

L'histoire hématologique de la maladie de Hanot commence vraiment avec les premiers examens de sang pra-

tiqués par Hayem (1889). Hanot et Meunier, en 1895, insistent sur la constance de la leucocytose. On la retrouve signalée dans les cas de Auché (1897), de Guillain (1900), de Landrieux et Milian (1906), de Parmentier et Castaigne (1901), de Kirikow et Korobkow (1902). L'importante thèse de Lereboullet (1902) est riche en observations bien étudiées : les examens de sang y sont nombreux, sinon toujours complets. Milian s'est, à diverses reprises (1903), occupé de l'hématologie des cirrhoses biliaires. De même Chauffard, Lemierre et Brûlé (1910), relatent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris un cas remarquable de cirrhose hypertrophique biliaire avec dissociation de la fonction biliaire et de la cholémie. — De même que les cirrhoses veineuses, les cirrhoses biliaires ne sont point toujours sans rapport avec les leucémies. Trois ans avant la thèse de Hanot, Mosler cite une malade atteinte de leucémie splénique avec ictère et cirrhose du foie (1872). Le cas de Fiouppe n'est point sans rapport avec la leucémie. Popoff relate, en 1895, une observation détaillée de cirrhose biliaire avec pseudo-leucémie lymphoïde. Le cas de Bigart est resté unique d'un sujet présentant une maladie de Hanot avec leucémie à mastzellen. Citons ici encore le nom de Bleichrœder. — L'ictère hémolytique semble exceptionnel dans la cirrhose biliaire : du moins nous n'avons pu en retrouver que deux observations : l'une de Castaigne (1907), l'autre de notre maître, M. le professeur Olmer (1910).

A la richesse des documents anatomiques et cliniques recueillis sur les cirrhoses pigmentaires et particulièrement sur les cirrhoses pigmentaires des diabétiques, s'oppose la rareté des études hématologiques. Citons pourtant les observations ou communications de E. Jeanselme (1897), de Gilbert, Castaigne et Lereboullet (1900),

de Lépine et Tolot (1907). Gouget (1910), Chalier et Nové-Josserand (1912) insistent sur la fragilité globulaire que présentaient leurs deux malades.

L'état du sang constitue l'un des principaux éléments du tableau clinique de la maladie de Banti. Tous les auteurs qui se sont attachés à décrire cette entité morbide ou ce syndrome ont donc été amenés à en étudier l'hématologie. Il faut connaître les travaux de Banti (1894-1910) et ceux de l'école italienne avec Micheli, Silva, Casarini, Cavazzini, Bonnardi, Finzi, Mariani, Calvagni, Chiari, Maragliano, Bucco, Galdi, Pastore, Germain. En Allemagne : Senator, Rieder, Bierens de Haans, Borissova, Vogel, Melikjacz Owaksin, Schmidt, Klopstock, Grosser. En Angleterre : Osler, Pribram, Dock et Scott Warthin. En Russie : Vilijanowski. En France enfin : Sabrazès et Cauvin, Cheinisse, Œttinger et Fiessenger, Œttinger et P.-L. Marie, J. Bret et Cordier.

Cet historique serait incomplet s'il ne faisait enfin mention des derniers travaux sur le sang en général. L'hématologie des cirrhoses en a déjà d'ailleurs largement profité. Rappelons les études sur la coagulation de Doyon, Morel et Policar, celles d'Aubriot, celles de Garnot et de Nolf. La lipase du sang est bien étudiée dans la thèse de Riff, de Nancy (1903); Achard et Clerc l'avaient déjà recherchée chez un cirrhotique alcoolique. Les ictères hémolytiques sont parfois en rapport avec les cirrhoses : ils sont depuis Minkowski (1900) l'objet de travaux incessants de Chauffard, Widal, Gilbert, Guillain, Troisier, Vaquez, Abrami, Brûlé, Philibert, Ribierre, Donath et Landsteiner, Nolf. La valeur de la réaction de Wassermann dans les cirrhoses a été mise en lumière par Esmein et Parvu (1909) qui, à l'occasion, la pratiquent dans le liquide d'ascite et par Marzeninni (1911). A l'ana-

lyse chimique du sang, si importante aujourd'hui, se rattachent les noms de Labbé (1905), de Gilbert, Herscher et Lereboullet qui fixent le taux de la bilirubinémie à l'état normal et pathologique et chez le nouveau-né et dans les diverses variétés d'ictère avec ou sans cirrhose (1908), de Grigaut qui dose et décèle l'urobiline dans le sang et dans les divers liquides de l'organisme (1909). La glycémie normale, ses modifications sous l'influence de l'alimentation et des affections hépatiques font l'objet de de la thèse de Baudouin (1909). Lépine décèle le sucre virtuel du sang (1909). Boulud le dose et dose aussi l'acide urique. L'oxalémie n'a pas été recherchée dans les maladies du foie (Lœper 1912). Le taux de l'urée dans le sang a été envisagé dans ses rapports avec la perméabilité rénale par Widal et Javal, par Lasnier (1910), Rochaix (1911), Mollard (1912), Moag et Desprès (1912). Chez les hépatiques, Morel et Mouriquand, Courmont, Boulud, Savy et Blanc-Perduret l'ont seuls recherchée ainsi que le coefficient azoturique du sérum (1913). Chauffard, Guy-Laroche et A. Grigaut, Iscovesco et A. Grigaut ont pu doser la cholestérine du sang et en fixer les modifications au cours des affections du foie. La recherche des hémoconies, l'épreuve de la lipémie alimentaire de Leva, entrent à peine dans le domaine de la clinique.

CHAPITRE IV

DE L'EXAMEN DU SANG CHEZ LES CIRRHOTIQUES

Nous nous proposons, dans le présent chapitre, de donner les procédés permettant d'effectuer celles qui, parmi les nombreuses recherches pratiquées sur le sang des cirrhotiques, ne sont point de pratique trop courante. Nous envisagerons successivement le sang total, les globules rouges, les globules blancs, le sérum.

I. Technique relative à l'examen du sang total.

a) *La densité.* — Normalement égale à 1.053. Elle peut se mesurer par la méthode de Hammerschlag. On fait un mélange de 2 parties de chloroforme dont le poids spécifique est de 1.486 et de 5 parties de benzine dont le poids spécifique est de 0,88. La densité du mélange obtenu est égale à 1.053. Il suffit d'y faire tomber une goutte du sang à examiner : Si son poids spécifique est normal, elle flotte dans le liquide ; — s'il est augmenté, elle tombe au fond ; — s'il est diminué, elle surnage. Dans ces deux dernières hypothèses, on diminuera ou on augmentera la densité du liquide témoin, en y ajoutant goutte à goutte de la benzine ou du chloroforme et on la rendra égale à celle du sang qu'un densimètre, alors, donnera par simple lecture.

Schmalza emploie le principe de la méthode du flacon, représenté ici par un petit tube de verre taré.

b) *Alcalinité.* — Elle répond normalement à 0 gr. 533 environ de NaOH. Landois et Rubinato la titrent en neutralisant une quantité connue de sang (1/2 c^3) avec une solution étendue d'acide sulfurique. — Engel emploie l'acide tartrique dont 1 c^3 de la dilution à 1/1000

neutralise 0 gr. 533 de NaOH. — Drouin, dans un mélange d'acidité connue (alcool : 50 c^3 ; — acide acétique : II gouttes), laisse tomber 1 c^3 de sang. Un second dosage acidimétrique permet de calculer l'alcalinité recherchée.

Notons de suite que dans les ictères par rétention, les acides biliaires diminuent notablement l'alcalinité du sang. Celle-ci est également faible chez les diabétiques.

c) *Albumine.* — Engel fait des dilutions de sang dans l'eau distillée à 1/1000, 1/1.500..., 1/2.000..., 1/6.000. . et recherche celle où, en premier lieu, l'addition d'une goutte d'acide nitrique nitreux, détermine en 2 ou 3 minutes l'apparition d'un fin anneau blanchâtre. Cette dilution répond à une solution d'albumine à 1/30.000. Il suffit donc de faire un simple calcul de proportion. Normalement, l'albumine du sang total se trouve aux taux de 8 °/₀ et l'anneau limite apparaît dans une dilution à 1/2 400.

d) *Coagulation.* — *Le début* s'en produit normalement de 10 à 20 minutes après la sortie du sang des vaisseaux. En fait, elle est souvent retardée chez les hépatiques. On peut apprécier son apparition, soit dans une éprouvette, soit sur une simple lame de verre. Vierordt plonge dans le sang examiné un petit crin blanc qui ne se teinte en rouge qu'après coagulation.

La vitesse d'hémostase s'évalue aisément. Normalement, après simple piqûre, le doigt saigne pendant une ou deux minutes environ et donne 20 à 25 gouttes de sang. Dukes pratique une ponction du lobule de l'oreille : aussi longtemps qu'il s'écoule, le sang laisse des tâches caractéristiques sur un papier buvard mis au contact de la petite plaie.

La rétraction du caillot dure normalement de 12 à 24 heures. Sa redissolution peut s'observer : elle est exceptionnelle. Les proportions du sérum et du caillot sont dans le rapport de 2 à 1. Lorsque la coagulation est très retardée, les globules rouges se sédimentent les premiers, au-dessus d'eux se déposent les leucocytes et les hématoblastes. La prise en gelée se fait alors, non dans le sang total, mais dans le plasma (coagulation plasmatique de Gilbert et Weill) ; le caillot est bicolore (rouge à sa partie inférieure, blanc jaunâtre à sa partie supérieure). Cette coagulation plasmatique, d'ailleurs rare, est le fait des états hémophiliques.

II. **Technique relative à l'examen des globules rouges.**

a) *Résistance globulaire*. — Les procédés actuellement les plus employés consistent à rechercher le taux de la solution chlorurée sodique dans laquelle, les hématies commençant à se détruire, l'hémolyse apparaît.

Dans la méthode de Vaquez et Ribierre (*modifiée par Chauffard et Rendu*), on dispose dans un porte-tubes 24 tubes à hémolyse. Avec un compte-gouttes fabriqué extemporanément en étirant à la flamme un tube de verre, dans le tube I, on verse 68 gouttes d'une solution très exactement titrée de NaCl pur et fondu à 7 0/00. Dans le tube II, on verse 66 gouttes, dans le tube III, 64 gouttes et ainsi de suite jusqu'au XXIV qui contient 22 gouttes d'eau physiologique. On complète ensuite chaque tube à 70 gouttes avec de l'eau distillée. On agite. On a ainsi 24 solutions de titres différents de NaCl : le tube I renferme une solution à 0,68 0/0 ; le tube II une solution à 0,66 0/0 ;... le tube XXIV une solution à 0,22 0/0. On compte, d'autre part, dans chaque tube et avec le même compte-gouttes que plus haut, I goutte du sang à examiner. On agite, on laisse reposer un quart d'heure et on centrifuge. On n'a plus qu'à lire et l'on note :

1° Le tube dans lequel l'hémolyse commence à être visible (tube 14 environ) : on a ainsi la résistance minima ou hémolyse initiale H_1 : H_1 = de 0,38 à 0,46 à l'état normal ;

2° Le tube où l'hémolyse déjà intense donne une coloration ne différant presque pas de celle du tube suivant. $H_2 = 0,36$ à l'état normal (tube 17) ;

3° Le tube où tous les globules rouges sont détruits. L'on a ainsi la résistance maxima ou hémolyse totale H_3. $H_3 = 0,32$ à l'état normal (tube 19).

Le processus hémolytique se produit sur une étendue, variable, d'un certain nombre de tubes, étendue mesurant la durée de l'hémolyse.

Le procédé de Widal, Abrami et Brûlé, plus sensible, donne des résultats plus précis. Il diffère du précédent par l'emploi d'hématies séparées de leur plasma. Pour ce le sang, recueilli par ponction veineuse, est, à sa sortie même du vaisseau, reçu dans 4 ou 5 volu-

mes d'une solution isotonique et anticoagulante. La formule en est la suivante :

Chlorure de sodium.....	0 gr. 80
Oxalate de potasse.....	0 gr. 28
Eau distillée.....	100 gr. (Widal)

On agite l'émulsion globulaire, on centrifuge, on décante et à deux reprises encore, les globules sont lavés avec de l'eau physiologique à 9 0/00.

Si la fragilité globulaire était telle que l'hémolyse fût déjà nette dans le sérum à 7 0/00, on substituerait dans l'un ou l'autre des procédés sus-indiqués, un sérum à 8 ou plutôt à 9 0/00.

Bien d'autres méthodes ont été employées pour déterminer la valeur de la résistance globulaire. Certains auteurs ont eu recours à des substances chimiques : à la lécithine (Olmer et Sauvan, Karl Ritter von Stejskal) ; à la saponine (Ch. M'Neill) ; au Co^3 qui favorise manifestement l'hémolyse (Hijmans van den Bergh). Le sérum humain normal hémolyse les hématies fragiles quand sa teneur en alexine est suffisante (Troisier, Jousset, Paraskèvopoulos). Les sérums normalement hémolytiques de certains animaux (lapin, mouton, anguille) ont une action plus sensible encore et plus évidente sur les globules hyporésistants. De même les sérums dits antihumains d'animaux injectés avec des globules humains (Brûlé et Peyton Rous). Citons pour mémoire le venin de cobra, les extraits de têtes de sangsues.....

Tous ces procédés, basés sur des principes souvent fort différents, donnent parfois des résultats contradictoires (Peyton Rous, Ch. M'Neill). D'où l'intérêt d'employer toujours le même pour obtenir des résultats comparables entre eux. Les deux premiers, celui surtout de Widal, sont de beaucoup les plus utilisés et d'ailleurs les plus fidèles (Guillain et Troisier).

b) *L'auto-agglutination* des hématies caractérise l'ictère hémolytique acquis. En 1/4 d'heure, au taux de 10 pour 1, le sérum du sujet agglutine ses propres globules sous forme de petites granulations ou de pellicule adhérente. L'iso-agglutination par le sérum d'un autre sujet est chose plus banale.

c) *Les hématies granuleuses* se peuvent rechercher de diverses façons. Chauffard et Fiessinger colorent le sang séché, mais non fixé,

au Pappenheim. Détruites par le réactif (hypotonique), les hématies normales sont réduites au contour de leur membrane d'enveloppe. Les hématies granuleuses sont par contre nettement visibles : dans leur protoplasma des granulations rouge vif dessinent en pointillé un réseau ou une arborescence surtout marquée à la périphérie des globules (hématies granulo-réticulo-filamenteuses).

Widal, Abrami et Brûlé placent une goutte de sang frais entre lame et lamelle et déposent à la périphérie de la lamelle une goutte de bleu de Unna : les granulations apparaissent colorées en bleu foncé. On peut aussi recueillir IV à V gouttes de sang dans un tube contenant, faite extemporairement, une solution isotonique, anti-coagulante et colorée au bleu de Unna (Oxalate de potasse à 20 p. 1000 : XX gouttes ;— Eau physiologique à 10 p. 1000 : XX gouttes ; — Bleu de Unna : X gouttes) ; le culot, obtenu après centrifugation est étalé entre lame et lamelle (on peut même étaler sur lame et fixer par la chaleur, à 110°, pendant une demi-heure).

Les hématies granuleuses sont habituellement polychromato-philes. On ne les confondra pas avec les hématies à granulations basophiles (les granulations, essaimées dans le globule, ne sont ici mises en évidence qu'après fixation) — très rares, elles ne s'obser-vent que dans certaines anémies et dans le saturnisme.

Les hématies granuleuses, rares chez l'homme adulte sain (1 p. 400 ou 500 environ), plus nombreuses chez le nouveau-né, sont des éléments anormaux de régénération sanguine. Leur taux, en effet, s'élève en même temps que celui des myélocytes et des hématies nucléées qui témoignent, on le sait, de cette régénération (Fiessinger, Widal, Abrami et Brûlé). E. Feuillé y veut voir pourtant des globules dégénérés.

Elles se rencontrent avec une abondance caractéristique dans les ictères hémolytiques.

III. Technique relative à l'examen chimique du sérum

a) *Le dosage des pigments biliaires* se fait par le procédé cholémi-métrique de Gilbert et Herscher. L'acide azotique donne au-dessus de l'anneau albumineux la série des anneaux caractéristiques de la réaction de Gmelin si le taux de la bilirubine est supérieur à 1/3500. De 1/3500 à 1/7000 : les anneaux rose et violet disparaissent. De

1/7000 à 1/40000, seul subsiste un anneau bleu : c'est l'anneau bleu de Hayem qui ne commence donc à apparaître que dans une dilution à 1/40000.

Gilbert et Herscher disposent 6 tubes à hémolyse et versent dans chacun d'eux 1/2 c³ de la solution suivante :

Eau salée à 15/1000	ââ
Blanc d'œuf	
Soude caustique	5/1000

solution isotonique au sérum humain normal.

D'autre part, ils ajoutent, dans le tube I, 1/20 c³ ; dans le tube II, 2/20 c³... dans le tube VI, 6/20 c³ du sérum à examiner. Ils agitent et au fond de chaque tube déposent ensuite 1/4 c³ de la solution suivante :

Acide azotique pur à 36°. . . .	200
Eau distillée	100
Nitrite de soude.	0 gr. 06.

En 20 ou 30 minutes l'anneau bleu apparaît nettement. Il suffit alors, connaissant le taux de la dilution de sérum dans laquelle il commence à se montrer de faire un simple calcul de proportions pour déterminer le taux cholémimétrique cherché (1/36300 à l'état normal.

b) *Urobilinémie.* — Rarement signalée. Au spectroscope, et en solution acide, l'urobiline donne une bande d'absorption entre le vert et le bleu, entre les raies b et F. En solution alcaline, cette bande est reportée vers la gauche.

Grigaut additionne 20 c³ de sérum de 20 c³ d'eau et d'une solution acétique de perchlorure de fer.

Perchlorure de fer.	20
Acide acétique	V gouttes
Eau	80

Il sature par le sulfate de soude, fait bouillir, filtre et recherche l'urobiline dans le filtrat : 4 c³ en sont additionnés de 4 c³ d'acétate de zinc ammoniacal. Après agitation, apparition d'une fluorescence verte à la lumière réfléchie. On peut, par un examen fait dans une chambre obscure, à la lampe Nernst, déceler des traces d'urobiline.

c) *Azotémie.* (0 gr. 15 à 0 gr. 50 d'urée à l'état normal).

Procédé classique. — 20 c³ de sérum sont additionnés de 100 c³ d'alcool et de X gouttes d'acide acétique. On fait bouillir une minute, on filtre, on épuise dans l'alcool bouillant à deux reprises le coagulum resté sur le filtre, on sèche au bain-marie et l'on reprend par quelques centimètres cubes d'eau distillée. Le dosage se fait dans l'uréomètre sur cette eau distillée.

Procédé de Moog. — 10 c³ de sérum sont lentement additionnés de 10 c³ d'une solution à 20/100 d'acide trichloracétique. On filtre. 10 c³ du filtrat sont introduits dans un uréomètre d'Yvon et alcalinisés avec 3 ou 4 c³ de soude étendue de 2 volumes d'eau. On dose par l'hypobromite comme pour l'urine (on facilite le dégagement gazeux, qui doit être complet, en brassant le contenu de l'uréomètre avec du mercure).

Procédé de Desgrez et Feuillée.— On précipite les matières protéiques par une solution acidulée de nitrate, acide de mercure.

Acide azotique pur à 36°	7 c³
Eau distillée	93 c³
Azotate mercurique desséché. . .	7 gr.

On mélange sérum et réactif dans les proportions de 2,5 pour 2 ; on centrifuge ; on épuise les culots avec 2 c³ du réactif. On additionne les liquides obtenus par centrifugation et on y dose l'urée comme dans l'urine.

d) *Acide urique.* — Boulud tare très exactement un ballon de 250 c³ contenant 3 gr. de fluorure de sodium. Il y introduit 100 gr. de sang. Le contenu du ballon est versé dans une capsule ; additionné de 300 c³ d'eau à 7 0/00 ; acidifié avec de l'acide acétique et porte au bain-marie bouillant : les albuminoïdes sont coagulés. On filtre. On presse le caillot avec 100 c³ d'eau bouillante ; on filtre. Les deux filtrats sont réunis et évaporés à 100°. On reprend par l'eau ; on filtre à nouveau. Le dernier filtrat est additionné de 4 à 5 gr. de sulfate de magnésie et chauffé au bain-marie. On entraîne par du carbonate de soude la magnésie et les dernières traces d'albumine. On filtre une dernière fois et, dans le liquide recueilli, on dose l'acide urique comme dans l'urine, par la méthode de Salkowski-Ludwig.

e) *Graisses. — Lipémie alimentaire. — Hémoconies.* — Le taux des graisses (de 1 à 7 p. 1000 à l'état normal) dépend en partie du moins

de la lipase sanguine : l'opalescence et la lactescence du sérum seraient dues à une diminution de cette lipase (A. Jousset et E. Sacquepée).

La lipémie alimentaire est un phénomène physiologique. Leva la provoque en faisant ingérer de 20 à 30 gr. de beurre. Elle se manifeste par l'apparition dans le sang des hémoconies (Fr. Müller, Neumann et Leva), granulations brillantes, réfringentes, animées de mouvements browniens et visibles, dans le sang frais seulement, à l'ultra microscope. Les premières se montrent 1 heure environ après le repas. D'abord extrêmement fines, elles deviennent de plus en plus volumineuses à mesure que croît leur nombre. Leur proportion est maxima de 2 à 5 heures après le repas. Elles diminuent ensuite graduellement et disparaissent au bout de 24 heures. Si elles sont très nombreuses on peut, après centrifugation prolongée, les colorer par le Sudan III et même déterminer chimiquement leur teneur en graisse. Leur apparition semble liée à une sécrétion normale des sels biliaires, normalement évacués dans l'intestin au contact des graisses alimentaires. Lorsqu'elles manquent, la réaction de Pettenkoffer serait positive dans les urines et peut-être aussi dans le sérum (Lemierre et Brûlé).

f) *Glycémie.* — Le sucre se rencontre dans le sang à l'état de glycose (1 à 1,5 0/00) et à l'état de glycosides non décelables par les réactifs habituels (sucre virtuel de Lépine). On dose le glycose de de préférence dans le sang total et 15 minutes environ après sa prise. Baudouin (1908) recherche la glycémie expérimentale en dosant le sucre du sang de 1 à 3 heures après ingestion de 150 à 200 gr. de glycose ou de lévulose Normalement le cœfficient glycémique (glycose une heure après l'ingestion : glycose avant l'ingestion) est égal à 1.

Le dosage du glycose se fait assez simplement par la méthode de Bierry et Portier. On mélange 50 c^3 de sang avec 50 c^3 d'une solution saturée (et anticoagulante) de fluorure de sodium. On ajoute 40 $c.^3$ d'une solution de nitrate mercurique. On neutralise avec la soude décinormale. Soit V le volume du liquide alors égal à 155 c^3 environ. On filtre en s'aidant du vide. On précipite le mercure par l'hydrogène sulfuré (dont l'excès est éliminé à l'ébullition) ou par la poudre de zinc. On filtre à nouveau. On acidifie avec 1 goutte d'acide acétique. On refroidit. On neutralise. On ramène le liquide au

volume V et l'on y dose alors le glycose par les procédés habituels (fermentation, liqueur de Fehling...)

g) *Cholestérinémie.* — Le taux de la cholestérine (1 gr. 20 à 1 gr. 80 pour 1000 à l'état normal) sera établi de préférence par le procédé colorimétrique de Grigaut. On met dans un flacon de 90 c^3, à large embouchure et bouchant à l'émeri, 2 c^3 de sérum et 20 c^3 d'une solution à 1/100 de soude dans l'alcool à 90 : bain-marie bouillant durant 15 à 20 minutes. Après refroidissement, on ajoute 50 c^3 d'éther ; on agite vigoureusement, puis on décante dans une ampoule à décantation. On reprend le liquide aqueux résiduel avec 30 c^3 d'éther. On le décante à nouveau. On réunit les solutions éthérées dans l'ampoule à décantation, on les agite avec un égal volume d'eau distillée. On laisse reposer ; on enlève l'eau de lavage et on évapore l'éther dans une petite capsule : la cholestérine éthérifiée se dépose en gouttelettes huileuses. On lave les parois chaudes encore, de la capsule avec 2 c^3 de chloroforme. On verse ensuite ce chloroforme dans une éprouvette rigoureusement graduée. On lave 1 ou 2 fois la capsule jusqu'à concurrence de 5 c^3 de chloroforme. La solution chloroformique de cholestérine ainsi obtenue est additionnée de 2 c^3 d'anhydride acétique et de II gouttes d'acide sulfurique concentré. Demi-heure après apparaît à son maximum la belle coloration rouge fluorescente caractéristique de la réaction de Liebermann. Il suffit désormais de comparer la teinte obtenue à la teinte étalon fournie par 5 c^3 d'une solution à 0 gr. 06 de cholestérine pour 100 c^3 de chloroforme et traitée comme plus haut (sa teinte répond à celle d'une dilution de cholestérine à 1,5 0/00). En diluant convenablement la solution la plus foncée avec un mélange de chloroforme, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique, on la ramènera à la teinte de la dilution la plus claire et il sera facile ainsi d'établir le taux recherché.

IV. **Technique relative à l'examen biologique du sérum.**

a) *La lipase* se dose par le procédé de Hanriot. 1 c^3 de sang est additionné de 10 c^3 d'une solution à 1/100 de monobutyrine et de II gouttes de phénophtaléine. Le mélange est saturé par une quantité connue de $Co^3 Na^2$ et porté à 25° durant 20 minutes. La liqueur devient acide par dédoublement de la monobutyrine et pro-

duction d'acide butyrique. On dose à nouveau le carbonate de soude et de la différence, en rapport avec l'acide butyrique libéré, on déduit la quantité de graisse dédoublée. Le pouvoir lipasique du sérum est normalement de 12 à 14,5.

b) *Hémolysines*. — Guillain et Troisier les recherchent en mettant dans un tube à hémolyse V à X gouttes de sérum et 1 goutte d'hématies déplasmatisées et lavées, soit du sujet lui-même (autolysines), soit d'un sujet sain (isolysines). Après 1/4 ou 1/2 heure à la température du laboratoire, il est facile de noter s'il y a eu ou non hémolyse. Il est bon de remarquer que l'on ne doit tenir compte que des hémolyses immédiates et franches, avec dissolution massive des hématies.

Donath et Landsteiner laissent pendant une demi-heure dans la glace le mélange (sérum malade + globules malades) avant de le porter à l'étuve à 37°. Seul ce procédé met en évidence certaines autolysines.

L'action des hémolysines est détruite par le chauffage à 56° et reparaît par addition de sérum neuf. Les hématies normales, mises en contact avec un sérum hémolysinique, fixent l'hémolysine : mises après lavage au sérum à 7 0/00, en présence d'un sérum neuf, elles s'y dissolvent.

CHAPITRE V

HÉMATOLOGIE DES CIRRHOSES VEINEUSES

Nous établirons tout d'abord les caractères hématologiques communs aux cirrhoses veineuses, pour donner ensuite ceux qui en différencient les divers types cliniques, anatomiques ou étiologiques. Nous étudierons à part et en dernier lieu les cirrhoses veineuses accompagnées d'ictère hémolytique ou, fait plus rare, de leucémie.

A. — Etude du sang dans les cirrhoses veineuses en général.

Observations (résumées).

Observation Première. — *Cirrhose atrophique* (Cauvin, 1904). *Polynucléose avec éosinophilie légère.* D. B..., 53 ans, maître de chai. Grand éthylique. A perdu 2 enfants sur 3 de méningite tuberculeuse. Malade depuis 4 ans (troubles digestifs). Début apparent de l'ascite il y a 2 mois. Une paracentèse a ramené 12 litres de liquide et a permis de délimiter un foie atrophié. La rate n'est pas perceptible. Circulation collatérale. Troubles cardio-vasculaires.

Examen du sang : GR : 5.288.000 Val. glob. : 1 GB : 6.820 Rapport glob. : 1/775 PN : 73,84 L : 15,38 Mon. : 4,88 PE : 4,67 Formes de transition. : 1,22.

Pas d'hématies polychromatophiles, ni nucléées, ni à granulations basophiles. Pas de réaction iodophile.

Obs. II. — *Cirrhose atrophique* (Cauvin 1904). *Anémie Leucocytose. Polynucléose. Eosinophilie.* A..., 42 ans, gros buveur et gros mangeur. Ictère très accusé, il y a 4 ans. qui a duré 6 mois et a laissé du subictère. Pneumonie droite, il y a 2 ans et demi. Ascite depuis 14 mois, avec troubles gastro-intestinaux. Foie atrophié. Troubles cardio-pulmonaires (léger hydrothorax).

Examen du sang: GR : 3.720.000 Hémoglob.: 0,77 Val glob.: 1 GB: 9.300 Rap. glob.: 1/398 PN : 79,86 L : 12.53 GM : 1,70 PE : 5,66 Formes de trans. : 0,28.

Ni hématies polychromatophiles, ni hématies nucléées ou à granulations basophiles. Le malade a succombé à son affection.

Obs. III. — *Cirrhose atrophique commune* (Cauvin 1904). *Anémie et polynucléose légères.* C... V .., 52 ans. Léger éthylisme. Ascite depuis 2 mois avec circulation collatérale et atrophie du foie. Epanchement pleural bilatéral, léger. Rate inaccessible. OEdème des membres inférieurs. Glycosurie alimentaire.

Examen du sang: GR: 4.278.000 Hémoglob.: 90 Val glob.: 0,90 GB : 6.440 Rap. glob. : 1/679 PN : 74,5 L : 17 Mon. : 4.3 PE: 3 Formes de trans. : 1,2.

Ni hématies polychromatophiles, ni hématies nucléées, ni hématies iodophiles ou à granulations basophiles. *L'autopsie* a confirmé le diagnostic. Foie et rate pèsent respectivement 910 et 300 gr.

Obs. IV. — *Cirrhose veineuse* (Gilbert et Chiray, 1907). *Anémie séreuse.* Il s'agit d'un obèse pléthorique avec ascite cirrothique.

1er examen : GR. 4.536.000 Alb. du sérum. 66 gr.

2e examen : GR. 4.060.000 — 62 gr. (L'ascite est plus abondante).

Obs. V. — *Cirrhose veineuse* (Gilbert et Chiray, 1907). *Anémie séreuse.* Homme de 59 ans. Ethylique. Ancien syphilitique. Son ascite a été ponctionnée 9 fois.

1er examen : GR. 3.160.000 Albumines du sérum. 66 gr.

2e examen : GR. 3.192.000 — 66 gr.

Obs. VI. — *Cirrhose veineuse* (Gilbert et Chiray, 1907). *Anémie séreuse.* Ascite ayant déjà nécessité 20 ponctions.

GR : 3.180.000. Albumines du sérum. 62 gr.

Obs. VII. — *Cirrhose atrophique vulgaire* (Rubinato, 1907). *Hyporésistance globulaire.* Cuppini G...

28 mai 1906. — GR : 4.335.000 Hgb. : 80 GB : 3.100 PN : 73,34 L : 5,91 MM : 8,27 GM : 4,14 PE : 2,14 Formes en destruct. : 6,22.

6 juin 1906. — GR : 4.459.000 Hgb : 85 GB : 5.580 PN : 83,06 L : 7,31 MM : 8,38. GM : 0,40 PB : 0,61 F. en destr : 0,20.

Rés. glob : H_1 : 0,50 H_2 : 0,38 H_3 : 0,32 Alcalinité : 0,144 Densité : 1.042. Plaquettes plutôt rares.

Obs.. VIII — *Cirrhose atrophique vulgaire* (Rubinato, 1907). *Hyporésistance minime.* Pie B...

GR : 4.859.000 Hgb. : 95 GB : 6.200 PN : 81,88 L : 2,16 MM : 5,19 GM : 6,66 PB : 1,29 F. de pas. : 0,86 F. en destr. : 1,72.

Res. glob. : H_1 : 0,48 H_2 : 0,38 H_3 : 0,30 Alcalinité : 0,144 Densité : 1.042 Plaquettes rares.

Obs. IX. — *Cirrhose atrophique* (Rubinato, 1907). *Anémie.* Pierre P... (Autopsie).

GR : 3.307.000 Hgb. : 50 GB : 6.500.

Obs. X. — *Cirrhose atrophique vulgaire* (Rubinato, 1907). *Anémie et leucocytose légères. Polynucléose.* Jean S...

GR : 4.060.000 Hgb. : 80 GB : 10.560 PN : 87.34 L : 6,36 MM : 8,45 GM : 6,36 PB : 1,16 F. de passage : 0,30. Plaquettes très rares.

Obs. XI. — *Cirrhose atrophique vulgaire* (Rubinato, 1907). *Hypoglobulie légère. Autopsie.* Florinde R...

GR : 4.078.000 Hgb. : 75 GB : 8.060 PN : 67,54 L : 9,65 MM : 10,16 GM : 8,30 PE : 0,65 PB : 0,58 F. de passage : 1,20 F. en destruction : 1,90 Plaquettes rares.

Obs. XII. — *Cirrhose atrophique vulgaire* (Rubinato, 1907). *Anémie légère. Hypochromémie. Leucopénie.* Ferdinand G...

GR : 4.000.000 Hgb. : 32 GB : 2.480 PN : 76,42 L : 10,39 MM : 7,51 GM : 2,28 PB : 1,13 F. en destruct. : 2,28 Plaquettes rares.

Obs. XIII. — *Cirrhose atrophique vulgaire* (Rubinato, 1907). *Polynucléose. Mastzellen. Autopsie.* Menotti B...

GR : 4.960.000 Hgb. : 90 GB : 4.030 PN : 80,84 L : 7,45 MM : 2,86 GM : 3,26 PE : 2,33 PB : 0,92 F. de passage : 0,92 F. en destruction : 1,44 Plaquettes rares.

Obs. XIV. — *Cirrhose atrophique vulgaire* (Rubinato, 1907). *Mastzellen. Formes en destruction.* Torquato F...

GR : 4.340.000 Hgb. : 60 GB : 4.240 PN : 78,75 L : 4,21 MM : 3,16 GM : 2,11 PB : 2,11 F. de pas. : 1,06 F. en destr. : 8,67 Plaquettes rares.

Obs. XV. — *Hépatite cirrhotique alcoolique vulgaire* (Messedaglia, 1908). *Pas d'anémie.* B... Angelo, 46 ans. Alcoolique. Malade depuis 4 mois. Foie atrophié. Rate inaccessible. Ascite avec circulation collatérale.

GR (pâles) : 4.619.000 Hgb. : 70 GB : 1 à 2 par champ.

Urines : rares (790 c³). Traces de glycose. Pigments biliaires. Urée : de 17 à 27 gr. par jour.

Liquide d'ascite : 8 à 12 litres. Jaune clair. D : 1015 Albumine : 25 p. 1000. Quelques globules rouges et blancs. Cellules endothéliales.

Obs. XVI. — *Hépatite cirrhotique alcoolique vulgaire* (Messedaglia, 1908). *Anémie.* B... G..., 57 ans, cultivateur. Grand buveur de vin. Malade depuis 2 ans. Ascite abondante. Œdèmes.

GR : 3.162.000 Hgb. : 70.

Urines : 820 c³. Acides. D : 1.026. Pigments biliaires. Urée : 19 gr. 13. Glycosurie alimentaire positive.

Obs. XVII. — *Hépatite cirrhotique alcoolique vulgaire* (Messedaglia, 1908). *Hyperglobulie.* P... Agostino, 39 ans. Père alcoolique, mort peut-être de cirrhose. Ascite abondante. Foie atrophié. Rate grosse, mais non palpable.

GR — 5.914.000 Hgb. 75.

Urines : 250 c³. Acides. D : 1.033. Pigments biliaires. Ni albumine, ni sucre. Urée : 16 gr. 54.

Liquide d'ascite : Albumine : 15 p. 1000 D : 1.015. Réaction alcaline. Peu de globules.

Mort un an et demi après les premiers symptômes.

Obs. XVIII. — *Cirrhose atrophique* (Perrin, 1908). *Anémie améliorée par l'opothérapie hépatique.* Mme Ch..., 66 ans, ancienne lithiasique. A 65 ans, évolution insidieuse d'une cirrhose atrophique avec ascite. Dix mois après le début : GR : 3.839.000 GB : 9.100.

26 jours plus tard (après 2 semaines d'opothérapie), l'ascite disparaît. Amélioration. GR : 4.404.000 GB : 6400.

2 mois plus tard : GR : 5.788.000 GB : 8200. La malade est considérée comme guérie.

Obs. XIX. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin, 1908). *Anémie persistante.* L..., 64 ans, meunier. Alcoolique. Début des accidents depuis 2 mois et demi.

A l'examen : Œdèmes des membres inférieurs avec taches purpuriques. Ascite libre ; circulation collatérale ; foie atrophié, douloureux ; rate grosse. Emphysème pulmonaire avec congestion des bases. Artériosclérose.

Urines : De 900 à 1000 c^3 D : 1017 Acides Urée : 11 gr. 61 Ac. urique : 0 gr. 35 Az. total : 15 gr. 12 Rapport azoturique : 76,8 Chlore : 2 gr. 10 Phosphore : 1 gr. 60 Traces de nucléoprotéines Ni sels, ni pigments biliaires, mais urobiline abondante.

Sang : GR : 2.952.000 (en partie déformés, assez altérables) Hgb. : 80 GB : 10.000 PN : 64 L : 20 MM : 2,5 GM : 9 PE : 1,5 PB : 0,5 F. de transition : 3,5. Hém. nucléés : 1 p. 100 GB. Pas de modifications morphologiques des leucocytes.

8 jours de régime lacté ; 10 jours d'opothérapie hépatique. Les urines oscillent alors entre 900 et 1450 gr. ; l'urée passe à 19 gr. 45 ; l'Az. total à 21,77, le rapport azoturique à 87 p. 100. L'ascite diminue.

Sang (8 nov. 1905). GR : 3.148.000 encore déformés et altérables. Anisocytose. Plusieurs amas d'hématoblastes. Hgb. : 85. GB : 12.000 PN : 63,5 L : 20 MM : 4 GM : 5,5 PE : 6 PB : 0,5 F. de trans. : 0,5 Polyn. dégén. : 0,5.

Après une seconde cure opothérapique, on a :

Sang (20 nov.). GR : 3.288.000 Hgb. : 90 GB : 11.600.

Le malade reste chez lui 16 jours et se livre à des excès de boisson. Il revient avec une diarrhée profuse et de l'ascite. Ponction le 5 décembre et examen du liquide d'ascite (9 litres Verdâtre D : 1014 Alcalin Légèrement fibrineux Extrait sec : 32,60 Chlore : 3,45 Albumine : 25,20 R. de Gmelin négative Lymphocytes. Quelques gros mononucléaires et éléments endothéliaux).

Sang (avant la ponction). GR : 3360 000 (Hématies très altérables). GB : 14000. Coagulation très lente.

Urines : 700 c³. Urée : 10 gr. 12.

Nouvelle paracentèse le 15 décembre (malgré un traitement opothérapique et diurétique).

23 décembre. Diarrhée abondante. Sang : GR : 3.548.000 (altérables). GB : 13.200 PN : 76 L : 17 MM : 2 GM : 3 PE : 1 F. de transition : 1. Coagulation lente. Pas d'hématoblastes.

Malade plus pâle que jamais. Aucun signe de réparation sanguine. Il quitte l'hôpital très aggravé le 23 décembre.

Obs. XX. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin, 1908). *Hypoglobulie. Amélioration par l'opothérapie.* W..., limeur, 47 ans. Ethylisme marqué. Malade depuis 4 mois (troubles digestifs, épistaxis, ascite).

A l'examen : Œdème des membres inférieurs, dyspnée et polypnée, fièvre (tuberculose des deux sommets), ascite avec circulation collatérale, foie atrophié, rate volumineuse.

Sang (avant une ponction) GR. 3.952.000 Hgb. 80 GB. 10.000.

12 avril 1905. Paracentèse d'urgence (10 litres de liquide citrin, albumineux, contenant 5 mononucléaires dont un certain nombre de gros mononucléaires clairs pour un polynucléaire).

Après 18 jours d'opothérapie (hépatéine), on a :

GR : 3.948.000 Hgb. : 80 GB : 6.800

Nouvelle ponction, sept heures après, on a :

GR : 4.208.000 Hgb. : 95 environ GB : 10.400

Les jours suivants poussées fébriles et :

GR : 3.180.000 Hgb. : 70 GB : 6.400

Reprise de l'opothérapie durant 7 jours (10 à 12 gr. d'hépatéine) on a :

Le septième jour, GR : 3.876.000 Hgb. : 80 GB : 10.400.

Le vingtième jour, GR : 3.952.000 Hgb. : 80 GB : 10.000.

Jusqu'au 10 juillet, 4 paracentèses. Le 13 juillet, trois jours après une ponction, on a :

GR : 4.092 000 Hgb. : 90 GB : 11.200

W... succombe en octobre 1906. 27 ou 28 ponctions ont ramené 340 litres de liquide.

Obs. XXI. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin, 1908). *Hypoglobulie. Améliorée par l'opothérapie. Leucocytose.* H..., tonnelier, 66 ans. Tuberculeux pulmonaire depuis l'âge de 30 ans. Ethylique. Malade depuis 2 ans (troubles digestifs, amaigrissement, épistaxis, augmentation du volume du ventre). Depuis 15 jours, dyspnée ; depuis 8 jours œdèmes des membres inférieurs.

A l'examen : Ascite, circulation collatérale, foie petit, rate grosse, artères dures, lésions tuberculeuses du sommet droit.

Urines : 450 c^3. D : 1020 Urée : 7,76 Ac. urique : 0,41 Az. total : 9,07 Chlore : 2,02. Rap. azoturique : 81 p. 100.

Sang : GR : 3.924.000 Hgb. : 80 GB : 11.500 PN : 77 L : 10 MM : 3 GM : 5 PE : 2 F. de trans. : 3.

Après purgation et débâcle, le 12 novembre, on a :

GR : 4.432.000 Hgb : 90 GB : 20.400

Après 11 jours d'opothérapie :

GR : 4.128.000 Hgb. : 90 GB : 12.000 (glob. moins altérables, beaucoup sont pourtant déformés). Plaquettes assez nombreuses.

Etat général meilleur.

Urines : 1 litre. Urée : 14 gr. Rapport azoturique : 82,9 p. 100.

Dès la fin novembre. Diarrhée persistante et ramollissement du sommet droit.

Le 20 décembre on a :

GR : 4.470.000 (diarrhée), très altérables. Hgb. : moins de 90. GB : 14.500 PN : 73,5 L : 12 MM : 4 GM : 8 PE : 2 PB : 0,5.

Le malade succombe aux progrès de la tuberculose le 7 février 1906.

Obs. XXII. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin, 1908). *Amélioration par l'opothérapie.* G..., 55 ans, voyageur de commerce. Grand buveur. Début de l'affection en 1905. Première ponction le 11 novembre. Troisième ponction le 30 décembre. Neuf examens ont été pratiqués à des dates diverses.

DATES	30 Déc. 1905	28 Juil. 1906	3 Août	11 Août	22 Août	17 Octob.	8 Nov.	21 Déc.	13 Mai 1907
Circonstances ayant pu avoir une influence.	*3e ponction 1/2 heure avant l'examen.*	*Opothérapie depuis 5 jours.*	*Diarrhée profuse dep. 5 jours.*	*Diarrhée Opothérapie depuis 6 jours.*	*Opothérapie depuis 17 jours.*	*Opothérapie négligée.*	*Ni opothérapie ni régime.*	*Améliorat. des sympt. hépatiques*	*Santé relativem. bonne.*
GR.....	4.560.000	4.468.000	5.184.000	5.900.000	4.188.000	3.168.000	2.404.000	4.804.000	5.176.000
Hgb. (Tallqvist).	90	80	85	90	80	80	70	80	90
Résist. globul...	moyenne	moyenne	moyenne		normale	moyenne	faible (GR déformés)	normale	normale
Nombre des hématoblastes....	moyen	moyen	faible	faible	élevé	faible	faible	moyen	moyen
Leucocytes	4.800	7.200	14.400	10.800	4.400	5.600	6.400	5.200	8.800
Rapport globul.	1/950	1/620	1/353	1/546	1/951	1/565	1/375	1/924	1/588
PN.....	58,5	75,5	77	69,5	63	70,5	58	63	73
L.....	21,5	14	14	19	26	17	22	19	17
MM.....	2	4	4,5	5,5	3,5	6	6	6	3,5
GM.....	7	1,5	4	5	6	4	8	6	2
PE.....	3,5	1,5	0,5	0,5	1	2	4	3	3
PB.....	0,5	1	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	0,5
F. de trans.....	1	1,5	0	0	0	0	1,5	1,5	1
Polyn. dégénérés	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Coagulation	ralentie	ralentie	ralentie	moins lente	moins lente	lente	très lente	plus rapide	normale

A dater du 13 mai 1907 l'état s'est maintenu excellent.

Obs. XXIII. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin, 1908). *Anémie.* C..., commissionnaire, 47 ans, ivrogne habituel. Début de la maladie en janvier 1905 Gros ventre, épistaxis, légère hématurie. Trois paracentèses dont la dernière le 8 janvier 1906. Le 9, on a :

GR : 3.460.000 (très altérables et pour la plupart déformés). Hgb. : 70 GB : 9.200 PN : 60 L : 17,5 MM : 2 GM : 7 PE : 2,5 PB : 1,5 F. de trans. : 0,5. Coagulation très lente.

Mort par broncho-pneumonie le 30 janvier 1906. Pas d'autopsie.

Obs. XXIV. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin 1908). *Anémie.* Mme F..., 54 ans. Malade depuis 2 ans. Exagération des symptômes depuis 2 mois. Epistaxis. Hématuries. Paracentèses toutes les 2 ou 3 semaines. Deux numérations sont pratiquées, loin de toute hémorragie ou ponction.

5 novembre 1904. GR : 3.748.000 GB : 9.200 PN : 75 L : 15 MM : 2,5 GM : 1,5 PE : 3 PB : 1,5 F. de trans. : 1,5.

Avril 1905. GR : 3.212.000 GB : 6.800.

Amélioration par l'opothérapie hépatique. En juillet 1905 : vomissements, diarrhée profuse, hématémèses, épistaxis. On a alors : GR : 4.728.000 (très altérables) GB : 7.200. Pas de signes de réparation sanguine.

Mort par gastrorrhagie. (Chaque hématurie était suivie d'une diminution de la splénomégalie).

Obs. XXV. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin, 1908). *Anémie.* F..., lavandière, 55 ans. Cirrhose à la période ultime. Ascite abondante. Ictère. Diarrhée. GR : 3.608.000 (déformés et altérables). Hgb. : 70 GB : 13.600 PN : 80 L : 14 MM : 1,5 GM : 3,5 PE : 1. Coagulation très lente.

Paracentèse suivie d'hémorragie intestinale. La malade meurt d'ictère aggravé.

Obs. XXVI. — *Cirrhose de Laennec* (Perrin, 1908). *Hypoglobulie légère. Leucocytose.* L..., garçon brasseur, 47 ans. Infiltration tuberculeuse des sommets. Ascite depuis un mois. Diarrhée légère. Une numération a été faite avant la ponction et après opothérapie et régime : GR : 4.128.000 GB : 24.000. Rares hématoblastes.

La ponction est suivie d'hémorragie intestinale. Mort 24 heures après.

Obs. XXVII. — *Cirrhose atrophique* (Perrin, 1908). P..., 63 ans, manœuvre dans une brasserie. Grands excès d'alcool. Troubles digestifs depuis un mois avec augmentation du volume du ventre.

21 juin 1905. Sujet amaigri, de teint terreux. Ascite avec circulation collatérale. Foie atrophié. Rate grosse. Roulement présystolique. Artères dures. Signes de petit brightisme. Emphysème pulmonaire.

Urines : 900 c³ D : 1.010 Urée : 5,46 Ac. urique : 0,243 Az. total : 7,70 Chlore : 2,70 Ac. phosphorique : 2,08 Rap. azoturique : 81 o/o.

17 juillet. Après 15 jours d'opothérapie hépatique, on a :

GR : 4.796.000 (peu altérés) Hgb. : 90 environ GB : 8.000 Quelques hématoblastes.

Malgré l'hépatéine, l'état s'aggrave. Les urines sont plus abondantes (Urée : 12,96 Az. total : 16,26 Rap. azoturique : 79,7 o/o).

27 juillet : GR : 4.580.000 Hgb. : presque 100 GB : 5.600.

5 août. Diarrhée profuse. On a : GR : 5.220.000 Hgb : presque 100 GB. 5.200. Quelques formes encore de réparation sanguine.

9 août. Paracentèse. On ramène 15 litres de liquide citrin (D. 1.017 Albumine 15 p. 1.000. Nombreux mononucléaires. Quelques hématies et cellules endothéliales).

18 août. La diarrhée cesse. On a :

GR : 4.516.000 Hgb. : 80 GB : 24.000

Mort dans le coma le 23 août.

Autopsie. — Foie, 980 gr. Un peu globuleux. Clouté. Très dur. Légère périhépatite.

Rate, 250 gr. Périsplénite. Elle est flasque, plissée. Par injection d'eau, son poids s'élève à 420 grammes.

Reins granuleux. Adhérences capsulaires. Quelques petits kystes.

Equilibre leucocytaire	18 juillet	27 juillet	8 août	18 août
PN	62	74	64	67
L	24	12	20	18
MM	2	3	1	3
GM	5	3	7	4
PE	4	1	4	3
PB	1	1	1	1
F. de trans.	2	6	3	6
Myc.	1	»	»	»

Obs. XXVIII. — *Cirrhose hypertrophique avec ictère et périhépatite chez une femme de 67 ans* (Hayem, 1889).

Examen du sang pratiqué 2 jours avant la mort : GR : 3.757.200 V. glob. : 0,94 Rich glob. : 3.532.800. Les GB ne semblent pas plus nombreux qu'à l'état normal.

Obs. XXIX.— *Cirrhose alcoolique avec gros foie et subictère* (Hayem, 1889). *Anémie.*

L'affection remonte à 2 ans. Trois hématémèses abondantes ont déterminé un état anémique persistant.

Examen du sang (8 mois après la dernière hémorragie) :

GR : 3.751.000 Val. glob. : 0,48 Rich. glob. : 1.800.400 Hématob. : 192.200 GB : 3.560.

Hayem signale comme propre aux cirrhoses une diminution très notable de la coagulabilité du sang.

Obs. XXX. — *Hépatite chronique alcoolique précirrhotique* (Messedaglia, 1908). *Anémie.* Cocher de 28 ans, grand alcoolique, sujet aux épistaxis. Début de la maladie il y a six mois ; Gros foie ; Grosse rate sans ascite ni circulation complémentaire.

GR : 2.696.000 Hgb. : 45 GB : 7 à 9 par champ (Obb. E : Oc 4 : Zeiss).

Obs. XXXI. — *Cirrhose hypertrophique d'origine digestive* (Perrin, 1908). *Anémie.* Troubles digestifs graves il y a 2 ans et demi. Depuis : évolution d'une cirrhose digestive avec ascite abondante (15 ponctions de 20 litres environ). Etat général mauvais.

Urines : 450 c^3 Urée : 9 gr. 67 Rap. azoturique : 81 p. 100 Glycosurie alimentaire.

Sang : GR : 2.884.000 GB : 5.400.

Après 20 jours d'opothérapie hépatique, amélioration, (malgré le stade avancé de la maladie), de l'état général, des urines (1 litre Urée : 15 gr. Rap. azotur. : 87 p. 100) de l'ascite (reproduction plus lente) et de l'anémie : GR : 4.538.000 GB : 5.800.

Ultérieurement, cessation du traitement pour cause d'intolérance gastrique ; phénomènes urémiques, crises convulsives, coma et mort.

Obs. XXXII. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique* (type Hanot-Gilbert) (Perrin, 1908). *Anémie améliorée par l'opothérapie.* K..., 53 ans, manœuvre. Ethylisme léger, mais antécédents très chargés (dysenterie, paludisme, deux pneumonies, bronchite aiguë). — Début il y a 2 mois (hématuries, hématémèses, épistaxis, crachats hémoptoïques). Sujet très amaigri, légérement artérioscléreux. Foie gros et douloureux. Rate grosse.

Urines : Pollakiurie nocturne : 1 litre Urée : 6 gr. 80 Az. total : 10,75 Chlore : 1,87 Ac. phosphorique : 0,841 Rap. azoturique : 64 p. 100.

Sang : GR : 3.172.000 Hgb : 70 GB : 5.200.

Après 21 jours d'opothérapie hépatique, amélioration de tous les symptômes :

Urines : (2.000 à 2.500 c³) 13 à 15 gr. d'urée Rap. azotur, de 82 à 86 p. 100.

Sang : GR : 4.736.000 Hgb : 90 GB : 8.000.

Obs. XXXIII. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique* (Perrin, 1908). *Anémie progressive. Leucocytose.* W..., 22 ans, ouvrier mouleur. Ethylique. C'est un infantile. Depuis 2 ans : augmentation du volume du ventre et gros foie.

3 avril 1905. Ascite. Circulation collérale. Rate et foie volumineux et douloureux. Pas de troubles digestifs. Fiévre irrégulière (infiltration des sommets). Dyspnée.

Urines : 600 c³. Trés uratiques. D : 1.022 Urée : 15,66 (régime ordinaire). Az. total : 19,92. Rap. azot.: 78,8 p. 100 Chlore : 2,70 Ac. phosphor. : 0,690 Traces de nucléo-albumine. Urobiline abondante.

Sang : GR. 4.204.000 Hgb : 80 GB. 18.000.

Dans la suite : aggravation de l'état général. Urines rares. Fièvre. Trois paracentèses sont nécessaires. Avant la 3ᵉ, on a :

GR : 3 304.000 Hgb : moins de 80 GB : 14.300.

Obs. XXXIV. — *Forme hypertrophique de la cirrhose de Laennec* (Debove, Trémolières et Caïn : 1910). *Polynucléose.* B..., 43 ans, alcoolique et absinthique. Sa femme est morte de tuberculose pulmonaire. Malade depuis 15 mois : troubles digestifs, amaigrissement ; ascite une fois ponctionné. — Ensuite amélioration nota-

ble jusqu'en mars 1910. — Depuis : troubles digestifs, diarrhée, courbature, amaigrissement, épistaxis, dyspnée.

5 mai 1910. Ictère généralisé, sans éruption ni prurit. Matières liquides et décolorées.

Urines. Troubles et rouge foncé : 1700 c³. D : 1021. Urée : 14.362 °/₀₀. Phosphates : 1.56. Ac. urique : 0.481 Sulfates : 0.28 Chlorures : 11,66. Traces d'albumine. Sucre : 0. R. de Gmelin positive. — Sang. Sérum : R de Gmelin. PN : 83,5 L : 6 MM : 5 GM : 4,2 PE : 0,3 F. de transition : 1.

Ni ascite, ni circulation collatérale. Rate et foie volumineux. Congestion des bases pulmonaires, frottements pleuraux, induration du sommet droit. Lipomatose symétrique de la nuque, du cou et des régions parotidiennes. Pas de fièvre.

Epistaxis, phénomènes asphyxiques et mort par ictère grave le 8 mai.

Autopsie : Foie volumineux (2500) et clouté. Périhépatite. Lésions de la cirrhose biveineuse avec altérations cellulaires marquées (ictère grave).

Rate, 420 gr. Affaissée, diffluente et scléreuse. Périsplénite. Nombreux tractus conjonctifs sous capsulaires et périartériels. Pulpe rouge, un peu congestionnée.

Reins congestionnés.

Obs. XXXV. — *Cirrhose mixte, alcoolique et syphilitique* (Perrin, 1908). *Anémie améliorée par l'opothérapie.* Ancien gendarme, 46 ans. Syphilis à 25 ans (aphasie et monoparésie transitoires). Ethylisme.

Début de la cirrhose à 42 ans. Aggravation à 46 ans. Glycosurie alimentaire.

GR : 2.986.000 GB : 5.600

20 jours plus tard, après 11 jours d'opothérapie, on a :

GR : 4.392.000 GB : 8.600

Pendant les 6 semaines suivantes : Hg et KI. Les GR augmentent moins rapidement jusqu'à 4.400.000 Les GB tombent à 6.800.

Obs. XXXVI — *Cirrhose de Laennec et syphilis* (Perrin, 1908). *Anémie progressive.* G..., comptable, 44 ans. Syphilis à 24 ans. Un enfant mort de méningite tuberculeuse. Gommes du nez à

33 ans. Syphilides du front. Ethylisme marqué. Malade depuis 5 mois, augmentation du ventre, troubles digestifs, épistaxis, amaigrissement. Pas de fièvre.

7 mai 1906. Induration tuberculeuse des sommets datant de 1 an. Ascite. Circulation collatérale. Foie atrophié. Rate grosse. Artériosclérose et hypertension. Diarrhée profuse depuis 4 jours. Urines foncées, urobiliniques.

Sang : GR : 5 648.000 Hgb. : 100 GB : 18.400

11 mai. La diarrhée a cessé, on a :

GR : 4.484.000 Hgb. : 89 GB : 8.860

Malgré le régime lacté, les traitements opothérapique et spécifique, l'état général s'aggrave, l'ascite augmente.

Le 27 mai on a : GR : 3.720.000 Hgb. : 80 GB : 7.600.

Le 29 mai, hématémèse très abondante et mort.

Obs. XXXVII. — *Cirrhose mixte alcoolique et syphilitique* (Pagliano, De Luna et Payan). *Résistance globulaire normale.* Louise P.., 32 ans. A perdu 9 frères ou sœurs en bas-âge. A contracté la syphilis à 20 ans, au cours d'une vie de débauche qu'elle a menée jusqu'à son mariage remontant à 6 ans.

Ethylisme marqué (absinthe, champagne). Paludisme en Algérie. A perdu, il y a 4 ans, un enfant de fièvre typhoïde.

Sa maladie remonte au début de 1911. Céphalée légère et intermittente ; vomissements après les repas ; douleurs dans la région hépatique, irradiées vers l'épaule et le bras droit. Diminution de l'appétit, diarrhée, ictère. Deux mois après, augmentation du ventre, dyspnée, palpitations, asthénie. Amaigrissement considérable. Crises nerveuses (?). L'anorexie devient absolue.

A son entrée à l'hôpital de la Conception, ictère, matières décolorées, urines rares et choluriques. Gros ventre ascitique. Œdème des membres inférieurs. Troubles digestifs moindres. Le foie semble de dimensions normales. La rate paraît grosse à la percussion.

Sang : Sérum biliaire (R. de Gmelin). Pas d'hémolysines dans le sérum. R. de Donath et Landsteiner, négative.

Rés. globul : H_1 : 0,38 H_2 : 0,26 H_3 : 0,22

Réaction de Wassermann : positive avec le sérum et le liquide d'ascite.

Congestion des sommets pulmonaires, marquée surtout à droite.

Aux membres inférieurs : trépidation épileptoïde et Babinski en extension. Réflexe patellaire exagéré à droite.

Ni Romberg, ni tremblement, ni Argyll.

Evolution banale de l'affection. Diminution légère du volume du foie. Paracentèse tous les mois environ (10, 12 litres de liquide bilieux avec 8 à 10 0/00 d'albumine). La malade passe par des phases d'aggravation (hémorragies multiples, acholie, insuffisance hépatique) et d'amélioration. Lors de l'une de ces périodes d'amélioration, on a :

Rés. globul. : H_1 : 0,44 H_2 : 0,36 H_3 : 0,24.

Les urines contiennent des traces d'albumine ; 17 gr. 67 d'urée. Pas de cholurie.

Malgré les traitements spécifique et opothérapique, malgré un régime sévère, elle meurt d'hémorragie gastro-intestinale le 7 mars 1912.

Autopsie (8 mars). 12 à 15 litres de liquide ascitique hémorragique.

Foie, 1.450 gr. Très adhérent au diaphragme. Périhépatite. Non ficelé. Dur, scléreux et granuleux surtout dans sa moitié gauche. Dans le reste de son étendue, il est tomenteux, non granuleux, d'un jaune très pâle.

Rate, 160 gr. — Estomac : suffusions sanguines. Il est rempli de sang. Pas de varices œsophagiennes. — Péritoine : 2 ou 3 granulations et par ailleurs inflammation diffuse. — Congestion très marquée des sommets, sans tubercules.

Obs. XXXVIII. — *Foie syphilitique. Gommes et cirrhose avec hypersplénomégalie* (Ménétrier, 1900). *Anémie.* Henriette K..., 46 ans. Alcoolique. Malade depuis 3 ans (augmentation du ventre, dyspnée). Son foie, volumineux va du mamelon à une main au-dessous de la ligne mamelonnaire. Rate énorme. Pas d'ascite.

Urines : 1.200 gr. (14 gr. d'urée, ni albumine, ni pigments biliaires, glycosurie alimentaire négative).

17 octobre 1899 Poussée de rhumatisme articulaire aigu qui cède en 8 jours au salicylate de soude.

20 novembre. Nouvelle crise rhumatismale qui cède également au salicylate. Ascite avec éventration et circulation collatérale. Rate

et foie volumineux, mesurent respectivement 22 et 32 centimètres.

9 décembre. Déclin des troubles articulaires. Examen du sang (Oppenheim) : GR : 3.900.000 GB : 5.800 P : 65 M : 34 PE : 1.

Urines : 1 litre. Urée : 9,10 Ac. urique : 0,85 Chlorures : 4,50 Phosphates : 1,50. Ni albumine, ni sucre, ni bilirubine. Traces d'urobiline, Glycosurie alimentaire négative. Elimination intermittente du bleu et du salicylate .

Mort le 4 avril 1900 par bronchopneumonie.

Autopsie : 5 à 6 litres de liquide ascitique,

Foie, 2.800 gr. Périhépatite. Nombreuses gommes typiques. Réaction scléreuse périgommeuse et cirrhose diffuse, fibrillaire, très vasculaire, pericellulaire. Atrophie simple des cellules hépatiques. Pas de néocanalicules.

Rate : 1.750 gr. Sclérose intense. Réduction énorme des cordons de Billroth. Atrophie des corpuscules de Malpighi.

Reins : indemnes. Estomac : suffusions hémorragiques sous-muqueuses.

Obs. XXXIX. — *Cirrhose syphilitique métasplénomégalique et à forme hypersplénomégalique* (Caussade et Milhit, 1905). *Anémie. Mastzellen.* Homme de 37 ans. Paludéen. Alcoolique. Syphilis contractée en 1889. Fièvre typhoïde à 19 ans. Tuberculeux depuis l'âge de 35 ans (3 tubercules crétacés du sommet gauche à l'autopsie). Sa maladie a évolué entre 32 et 37 ans en 3 périodes. Dans la première (6 mois à 1 an), troubles gastriques ; — dans la 2e (2 ans), foie normal, splénomégalie et dypepsie gastro-intestinale (le malade est traité pour hyperchlorhydrie). Dans la 3e, rate volumineuse, foie hypertrophié et douloureux. Insensiblement : ascite (B Koch dans le liquide), circulation collatérale ; double hydrothorax. Troubles digestifs (diarrhée, hémorrhoïdes).

En 1902 : GR : 2.500.000. Les GB. ne sont modifiés ni quantitativement, ni qualitativement.

Depuis 1903 : ictère avec sels et pigments biliaires dans les urines, urobilinurie intermittente. Poussées fébriles. Sérum bilieux Azoturie normale (pas d'albuminurie, glycosurie alimentaire négative).

26 octobre 1904 : GR : 2.330.000 Hgb. : 66 GB : 4.700 PN : 65 Mon. : 24,5 GM : 4,5 PE : 3 PB. 3.

Inefficacité du traitement mercuriel et mort par ictère grave (délire, hématémèses, épistaxis répétées.

Autopsie. 8 à 9 litres de liquide ascitique biliaire.

Foie, 2,000 gr. Capsule épaissie. Incisures. Travées fibreuses. Nodules fibreux (gommes). Quelques ganglions hilaires. Au microscope : sclérose glissonienne avec prolongements fibrillaires. Sclérose également localisée tantôt dans les espaces portes, tantôt à la périphérie des lobules. Nodules fibreux, les uns dans les espaces portes, les autres en plein parenchyme : enfermés dans une gangue fibreuse, ils sont formés au centre par un tissu gommeux qu'entourent des cellules rondes et des cellules géantes, sans B. de Koch Sclérose légère autour des veines sus-hépatiques, des artères hépatiques et des canalicules biliaires. Quelques néocanalicules. Lésions parenchymateuses de l'ictère grave.

Rate, 1.350 gr. Épaississement capsulaire Sclérose. Veine splénique normale. Au microscope : sclérose mono ou paucicellulaire. Endartérite et périartérite. Légère folliculite. Sclérose hypertrophique pulpaire avec réaction macrophagique considérable. Très nombreux globules rouges ; pas d'hématies nucléées, pas de pigments, pas de transformation myélogène. Sclérose et congestion sont les lésions prédominantes.

C'est sur la présence des lésions artérielles et glissoniennes, avec absence de B. de Koch dans le foie et sur l'isolement des nodules gommeux dans des capsules fibreuses que les auteurs croient pouvoir incriminer la syphilis.

Obs. XL. — *Hépatite chronique et splénomégalie syphilitique* (Messedaglia 1908) *Anémie.*

M... A..., 36 ans, soldat. Chancre à 20 ans; accidents laryngés à 21. Depuis la fin de 1902 : troubles respiratoires marqués (absence de B. de Koch dans les crachats), état fébrile, abattement, amaigrissement, adénopathies multiples.

Pas d'ascite. Circulation collatérale. Rate et foie sont lisses, indolents et volumineux.

18 juin 1905 : GR : 3.010.000 (pâles) Hgb. : 55 GB : 4 à 5 par champ. Hémoculture négative.

Urines : 1.200 c^3 Acides D : 1.024. Traces d'albumines et de

bilirubine. Urobiline et urates abondants. Pas de sucre. Urée : de 23 à 27 gr. 69. Chlorures et phosphates normaux. Dans la suite, l'état du malade s'est amélioré, (pas de B. Koch).

Obs. XLI. — *Hépatite syphilitique parenchymateuse nodulaire* (P. Carnot, Brin et Chabrol, 1910). Marie B..., 33 ans. Fièvre typhoïde à 15 ans avec hémoptysies durant la convalescence. Alcoolique. A eu deux fausses couches.

Depuis 18 mois : troubles digestifs. Augmentation du volume du ventre. Œdème des membres inférieurs. Douleurs dans l'hypochondre droit. Depuis août 1909, plusieurs paracentèses (une tous les 15 jours environ).

22 avril 1910. On retire 30 litres de liquide ascitique riche en fibrine, lymphocytes et placards endothéliaux ; l'inoculation au cobaye en reste négative. Le foie est très hypertrophié dans son lobe gauche, qui est bosselé et douloureux. Le lobe droit semble atrophié, dur et régulier. Rate volumineuse et douloureuse. Les douleurs sont marquées surtout la nuit. Quelques craquements au sommet droit.

Urines (25 mars). 800 c^3. Foncées et uratiques. Urée : 12 gr. Chlorures : 4 gr. 5. Albumine, pigments biliaires, urobiline, indican et sucre font également défaut.

L'ascite persiste et se reproduit rapidement (340 litres de liquide sont retirés du 23 avril au 23 octobre). Les lésions pulmonaires progressent. Le malade meurt dans le coma le 27 novembre.

Sang. 20 mai 1910. Réaction de Wassermann positive. Cholémimétrie : 1/30000.

25 avril. GR : 4.560.000 GB : 6.500 PN : 60 L : 13 MM : 24 Macrophages : 3.

Rés. glob. : H_1 : 0,44 H_2 : 0,40 H_3 : 0,36. Ni hémolysines, ni auto agglutination.

Autopsie. Foie : 1200 gr. Gommes multiples disséminées dans le lobe gauche. Nodules d'hépatite parenchymateuse dans le lobe droit. Cirrhose biveineuse, centrolobulaire et périportale. Endartérite et périartérite.

Rate : 400 gr. Coque épaissie. Ni gommes, ni infarctus. Sclérose réticulaire. Congestion des sinus. Quelques macrophages. Quelques

pigments le long des travées ou dans le protoplasma des éléments macrophagiques.

Reins congestionnés et scléreux. Pancréas sclérosé.

Obs. XLII. — *Cirrhose hypertrophique graisseuse due à la tuberculose* (L. Bernard et Sabaréanu, 1904). *Anémie.* Mme G..., 64 ans. Amaigrissement considérable depuis trois mois.

Faciès pâle et ictérique. Asthénie. Foie volumineux. Rate grosse. Ni ascite, ni circulation collatérale. Fièvre (de 38 à 39°).

Urines rares sans albumine, sucre, ni indican. Urobilinurie marquée. Selles hypocolorées. Frottements pleuraux aux deux bases. Urée : 250 c³. Phosphates : 0,04. Chlorures : 0,86. Urée : 5 gr. 40. Az. total : 2,70. Rap. azotur : 91,3 °/₀.

Sang : GR : 1.550.000 GB : 5.000 P : 74 Mon : 26.

Sérum : R. de Gmelin négative. Azote par litre : 11 gr. 27. Albumine : 70,43. Séroréaction d'Arloing et Courmont positive à 1/15.

Cryoscopie : Δ (urines) = — 1,06 Δ (sérum) = — 0,52

r = 2,03 R = 6,21

V 306

La glycosurie alimentaire est positive. L'élimination du bleu est prolongée et polycyclique. Mort par ictère grave et avec ascite (lymphocytose du liquide ascitique) et circulation complémentaire.

Autopsie. Nombreuses granulations tuberculeuses péritonéales, pleurales et pulmonaires.

Foie : 1.600 gr. Jaunâtre. Dur. Parsemé de granulations jaunes et saillantes.

Rate : 260 gr. Couverte de granulations tuberculeuses.

Reins : Atrophiés. Pas de tubercules.

Obs. XLIII. — *Scléro-tuberculose du foie* (L. Bernard et Gougerot, 1906). F... Paul, 45 ans. Sa femme est morte tuberculeuse. Alcoolisme douteux. Crises diarrhéiques depuis février 1902. Depuis février 1903 : ictère, mais la diarrhée est moindre.

Foie gros (22 centim.), lisse, indolore. Ni ascite, ni circulation collatérale. Selles décolorées, fétides et pâteuses. Signes de tuberculose pleuropulmonaire. Urines bilieuses, de volume normal.

L'ictère dans la suite persiste avec des alternatives d'augmentation et de diminution. Le foie s'atrophie et regagne le rebord costal.

17 juin 1903. GR : 4.650.000 GB : 4 000 PN : 62 L : 6,7 MM : 27 GM : 0,8 PE : 4. Surviennent enfin de l'ascite, de l'œdème des membres inférieurs, une pleurésie droite avec épanchement légèrement bilieux, une ostéoarthropathie du poignet. Mort par ictère grave.

Autopsie : Foie gros, cirrhotique, pesant 1.250 gr., dur. Rate : 130 gr., rouge noir, non scléreuse. Reins : rouges, violacés. Lésions pulmonaires tuberculeuses anciennes avec crétification. Grande pleurésie droite (3.760 c^3 de liquide).

Obs XLIV. — *Syndrome fébrile récurrent chez un malade atteint de cirrhose alcoolique graisseuse, de tuberculose ganglionnaire, abdominale et trachéobronchique et de méningite tuberculeuse* (H Legendre et M. Poisot, 1907). *Anémie*. X..., 40 ans. Ethylisme modéré. Malade depuis trois mois : ictère transitoire, toux, fièvre.

Foie : gros, indolore, dur, un peu inégal. Rate grosse (12 cm). Un litre d'urines (pigment rouge brun). Du 2 au 16 juillet 1907 évolue une fièvre à type récurrent Le foie lors des poussées fébriles, augmente de volume et devient, même dans sa région cystique, très douloureux ; on note en même temps du subictère et un accroissement de la rate. Mort à la fin de la troisième période fébrile.

Autopsie. Ganglions trachéobronchiques tuberculeux. Pas de lésions tuberculeuses pulmonaires en activité (ancien foyer cicatrisé au sommet droit). Un litre de liquide hémorragique dans l'abdomen.

Foie : 2 400 gr. Dur, inégal, jaunâtre ; à la fois cirrhotique et graisseux. Quelques dépôts pigmentaires. Vésicule normale.

Rate : 1.200 gr. Molle, diffluente, violacée.

Nombreuses granulations méningées. Ganglions mésentériques et préaortiques volumineux ou caséifiés.

Examens du sang : Absence d'hématozoaires. Sérodiagnostic de Widal, négatif. Hémoculture négative.

Lors du 1er accès fébrile : GR : 4.000.000 GB : 4.000 PN : 59 L : 7 GM : 23 PE : 0,5 F. de passage : 10,5.

Lors du 3^{e} accès : GR : 3.800.000 GB : 3.000.

Obs. XLV. — *Cirrhose paludéenne* (Lancereaux). *Gros foie. Grosse rate*. GR : 3.317.000 GB : 11.904.

Obs. XLVI. — *Cirrhose hypertrophique de la rate et cirrhose porte du foie d'origine paludéenne* (Lesné et Lœderich, 1904). *Anémie*. Il s'agit d'un Turc de 23 ans. Ictère catarrhal à 8 ans. Ni alcoolisme, ni syphilis. Paludisme contracté à 18 ans en Turquie même (accès depuis octobre 1899 jusqu'à décembre 1900, sauf, durant 4 mois, d'avril à août). En avril 1904, accès fébrile suivi de l'apparition de l'ascite. 2 ponctions en mai.

A l'examen : Sujet maigre, de teint terreux et jaunâtre, sans ictère. Ascite et circulation collatérale.

Ponction le 16 juin : 9 litres 600 d'un liquide jaune foncé ; légèrement hémorragique et très peu fibrineux (nombreuses hématies, nombreux polynucléaires, quelques mononucléaires et lymphocytes, abondantes cellules endothéliales isolées ou en placards). Rate énorme (25c, 5/18c,5). Le foie n'est certainement pas augmenté de volume. L'ascite se reproduit lentement.

Urines : moins de 1 litre. Urée : 10 gr. (régime lacto-végétarien).

Sang (1er juillet) : GR : 3.900.000 Hgb. : 98 GB : 4.000 PN : 70,75 L : 3 Mon. : 22.75 PE : 3.25 Myc. N : 0 25.

6 juillet : Glycosurie alimentaire faiblement positive.

20 juillet : L'ascite a repris son volume primitif.

23 juillet : Intervention sur la demande du malade (simple omentopexie). La rate, énorme, est lisse, cartilagineuse, très adhérente au diaphragme ; le foie granuleux est sclérosé, très atrophié.

Du 23 juillet au 23 septembre : 4 ponctions. La rate est douloureuse.

24 septembre : Splénectomie (D^{r} Rieffel) très pénible. Grandes pertes de sang. Mort le 26.

Rate : 24c., 16c., 8c. — 1405 gr. Périsplénite. Dure à la coupe. Petits placards de pigments ocre disséminés dans toute son épaisseur. Au microscope : les travées réticulaires, très épaissies, délimitent de petites logettes où les éléments cellulaires sont moins nombreux que normalement (mononucléaires surtout ; pas de réaction macrophagique ; nombre exagéré des hématies). Atrophie ou disparition des corpuscules de Malpighi. Pigment ferrugineux dans les bandes de sclérose.

En résumé : Sclérose interstitielle diffuse sans réaction macrophagique apparente actuellement, mais qui, siégeant dans les régions où se forment précisément les macrophages, relève très

probablement d'une réaction macrophagique antérieure ayant amené une réaction conjonctive secondaire (cf. la sclérose hypertrophique pulpaire décrite par Gauckler).

Endophlébite scléreuse et périphlébite ancienne de la splénique.

Foie : 1 540 gr. Très dur, très dense et très granuleux. Capsule épaissie. Vésicule volumineuse. Cirrhose presque exclusivement porte, à type annulaire, prédominante dans le lobe droit. Peu d'altérations cellulaires. Voies biliaires normales. Pas de pigments.

Quelques ganglions scléreux, sans altérations cellulaires.

Veine porte saine.

Pigments ferrugineux dans les cellules des culs-de-sac glandulaires de l'estomac.

Obs. XLVII. — *Hépatite palustre interstitielle* (Rubinato, 1907). *Hyporésistance globulaire. Anémie.* Zélinde N...

31 janvier 1906. GR : 3.920.000 Hgb. : 60 GB : 3.720 PN : 30,35 L : 11,72 MM : 32,42 GM : 17,93 PE : 0,68 Myc. : 0,68 F. de passage : 1,37 F. en destruction : 4,82.

Rés. glob. : H_1 : 0,52 H_2 : 0,38 H_3 : 0,32. Alcal : 0,180 D : 1.034.

13 mars 1906. GR : 4.061.000 Hgb. : 70 GB : 4.960 PN : 52,12 L : 8,11 MM : 31,87 GM : 3,75 F. en destruction : 3,12.

Obs. XLVIII. — *Hépatite palustre interstitielle* (Rubinato, 1907). *Anémie. Hyporésistance globulaire.* Quatrini C...

1er mai 1906. GR : 3 386.000 Hgb. : 65 GB : 3.100 PN : 71,71 L : 6,31 MM : 10,57 GM : 3,42 PE : 0,57. PB : 0,57 F. de passage : 0,57 F. en destruction : 6,25.

Rés. glob. : H_1 : 0,52 H_2 : 0,46 H_3 : 0,34 Alcalin : 0,180 D : 1.053. Plaquettes peu abondantes.

18 juin 1906. GR : 3.400.000 Hgb. : 75 GB : 3.720 PN : 77,35 L : 4,80 MM : 11,73 GM : 3,49 PE. 0,44 PB : 0,87 F. de pas. : 0,44 F. en destruction : 0,87.

Obs. XLIX. — *Cirrhose de Laennec et cardiopathie* (Perrin, 1908). *Anémie, améliorée par l'opothérapie.* Mme G..., 57 ans. Alcoolique. Son mari est mort tuberculeux. A perdu ses 7 enfants, âgés de moins de 3 ans. Depuis un an le ventre grossit. Troubles digestifs.

11 février 1906. Teint coloré. Œdème des membres inférieurs.

Ascite avec circulation collatérale. Double lésion mitrale et souffle systolique aortique.

Urines rares (300 à 350 c³), foncées. D : 1030. Acides. Dépôt uratique abondant. Urée : 11,98. Az. total : 14 gr. 98. Rap. azotur : 80 °/₀. Pas de pigments, mais traces de sels biliaires. Urobiline abondante.

Ponction d'urgence le 11 février.

12 février. Sang : GR : 4.092.000 Hgb. : 90 GB : 14.000.

16 février. Sang : GR : 3.504.000 Hgb. : 80 GB : 9.100.

Nouvelle paracentèse le 19 février. Puis hépatéine et digitaline : les urines ne dépassent pas 450 c³. Par moments, diarrhée.

28 février : GR : 4.580.000 (un peu moins fragiles que précédemment) Hgb. : 85 GB : 13.200 (suppuration de l'orifice de la 2e ponction) PN : 78 L : 10,5 MM : 5 GM : 4,5 PE : 0,5 PB : 0,5 Formes de transition : 1. Hématoblastes assez nombreux. Coagulation assez lente.

Urines : 350 c³. D : 1.030. Urée : 12 gr. 30. Ac. urique : 0,54. Az. total : 15,80. Rap. azotur : 78 °/₀.

En somme, amélioration très minime portant sur l'hématopoïèse et la diminution de l'ascite.

Obs. L. — *Polisérite chronique* (pleurite bilatérale, péricardite adhésive, péritonite diffuse, gros foie cardiaque avec périhépatite, ascite). (Messedaglia, 1908). *Hyperglobulie.* P... Auguste, 17 ans. Gros mangeur et buveur. Fièvre typhoïde à 14 ans.

Depuis juin 1904 : malaises, pertes des forces, œdèmes des membres inférieurs et de la face.

A l'examen (20 juillet 1904) : Double épanchement pleural. Epanchement péricardique. Ascite.

Etat général grave : cyanose, œdèmes, dyspnée, oligurie, albuminurie. Fièvre.

Dans la suite : amélioration. La fièvre disparaît.

Le 8 décembre 1904 : double pleurésie sèche, péricardite adhésive, ascite abondante. Foie gros et légèrement douloureux. Rate grosse.

Sang : GR : 5.800.000 Hgb. : 80 Leucocytose discrète.

Urines : 800 c³. Jaune foncé. D : 1021. Acides. Albumine. Traces d'indican. Urée : 19 gr. 46. Pas de sucre. Au microscope : cylindres

hyalins et granuleux, revêtus de cellules rénales ; hématies, leucocytes.

Le malade, suivi jusqu'en mai 1905, présente des alternatives d'amélioration et d'aggravation.

Obs. LI. — *Cardiosclérose. Hépatomégalie. Splénomégalie. Mal de Bright* (Perrin, 1908). *Hyperglobulie terminale.* H..., 47 ans. Alcoolique. Depuis 15 jours : troubles digestifs, courbature et céphalée.

17 novembre 1905. Teint cholémique. Fièvre (38°). Troubles digestifs, Foie et rate gros. Artères dures. Double lésion mitrale et souffle systolique aortique. Emphysème pulmonaire. Urines rares et albumineuses. Régime lacté.

22 novembre. Urines : 1.350 c³. D : 1.014. Acides. Urée : 28 gr. 51 (par 24 h.). Ac. urique : 0,75. Az : 33,19. Rap. azot : 85,8 °/₀. Traces de nucléoprotéines.

Sang : GR : 4.532.000 (non modifiés) Hgb. : 80 GB : 12.800 PN : 59 L : 21 MM : 4 GM : 8 PE : 4 PB : 1 F. de trans. : 1 H. nucléées : 1/100 GB.

Le malade prend accidentellement de l'hépatéine (8 gr. par jour) durant plusieurs jours.

9 décembre. Urines : 2.000 c³. D : 1.008 Neutres. Urée : 28,66. Ac. urique : 0,70. Az. total : 31,74. Rap. azotur : 88 °/₀ .

Sang : GR : 5.636.000 (résistants) Hgb. : 90 GB : 9.500 PN : 72 L : 12 MM : 2 GM : 11,5 PE : 3 PB : 0,5 F. de trans. : 1. Nombreux hématoblastes. Quelques hématies nucléées.

8 janvier 1906. Aggravation. Urines : 1.700 c³ D : 1.009 Alcalines Urée : 10,52 Ac. urique : 0,35 Az. total : 13,31 Chlore : 3,31 Ac. phosphorique : 3,04 Rap. azotur : 79 °/₀. Nombreux cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien. Quelques leucocytes. Nombreux cylindres.

Sang : GR: 2.688.000 (en partie dégénérés et altérables) Hgb. : 80 GB : 7.200 PN : 62,5 L : 18,5 MM : 6 GM : 8 PE : 2 PB : 1 F. de trans. : 1,5 Myc. : 0,5.

Mort le 15 janvier, des suites d'une bronchopneumonie pseudo-lobaire gauche, contractée cinq jours auparavant.

Autopsie. Foie : 2.980. Très ferme. Formé de zones présentant

alternativement l'aspect muscade et l'aspect normal (zones d'hypertrophie compensatrice).

Rate : 650 gr. Pâle. Gros reins blancs congestionnés.

Un litre environ de liquide dans le péritoine.

Obs. LII. — *Cirrhose atrophique avec carcinome du péritoine* (Rubinato, 1907). *Hyporésistance globulaire. Autopsie.* Ange M..., 29 avril 1906. GR : 4.300.000 GB : 8.620 Hgb. : 65 PN : 72,78 L : 1,89 MM : 8,84 GM : 7,59 PE : 1,26 PB : 1,89 F. de pas. : 0,63 F. en destruction : 5,06.

Rés. glob. : H_1 : 0,54 H_2 : 0,38 H_3 : 0,36 Alcalin : 0,180 D : 1,054.

15 juin 1906. GR : 3.844,000 Hgb. : 50 GB : 9.920 PN : 63,91 L : 5,52 MM : 13,31 GM : 10,10 PÉ : 0,49 PB : 1,46 F. de passage : 0,74 F. en destruction : 1,46.

Obs. LIII. — *Cancer primitif du foie avec cirrhose* (J. Courmont et Crémieux, 1908). *Anémie. Leucopolynucléose.* C... Claude, 43 ans, ajusteur. Ancien paludéen. Ethylique. Pneumonie en 1879. Nie la syphilis.

Depuis 50 jours : douleurs dans l'hypochondre droit. Subictère. Un peu de sang dans les selles.

6 novembre 1907. Maigreur. Asthénie. Ictère notable. Foie volumineux, douloureux, dur, lisse, à bords tranchants. Rate palpable. Pas d'ascite. Selles normales.

Urines (M. Boulud) ; De 400 à 600 c^3. Traces d'albumine. Pas de sucre. Phosphates : 1 gr. 60. Chlorures : 1 gr. 85. Urée : 23 gr. Ac. urique et composés xanthiques : 3 gr. 71. R. de Gmelin douteuse. Pas d'urobiline. Hypertoxicité notable.

Sang : GR : 3.850.000 GB : 30.000 PN : 89 GM : 7 PE : 0. Pas d'hématozoaires.

Mort en état de cachexie et dans le collapsus hypothermique le 19 novembre. Le foie, dans l'intervalle, semblait avoir diminué de volume. Il ne s'était pas formé d'épanchement ascitique.

Autopsie. Foie : 3.800 gr. Très adhérent. Clouté et scléreux. Cirrhose hépatique annulaire classique enserrant par places des ilôts épithéliomateux, par places des noyaux adénomateux.

Rate moyenne.

Pas d'ascite. Intestin congestionné depuis le pylore jusqu'à 1 m. du cœcum.

La densité du sang a été rarement recherchée. Elle est sensiblement normale dans 4 cas de Rubinato. Oscillant entre 1034 et 1054, elle serait abaissée pourtant dans la cirrhose malarienne (1034). *L'alcalinité* est notablement diminuée : elle varie entre 0,144 et 0,180 dans les obsertions de Rubinato. Cet abaissement est signalé d'ailleurs par de nombreux auteurs (Peiper, Burmin, Jacksch, Mommeci). Pour de Renzi et Mariotta, le taux alcalinimétrique décrirait une courbe parallèle à l'évolution de la maladie, diminuant lors des périodes d'aggravation, il s'élèverait dans les phases d'amélioration. Cette hypoalcalinité se retrouve plus marquée encore (Cauvin) dans toutes les affections du foie ou des voies biliaires accompagnées d'ictére (le sang était même acide chez un sujet atteint d'ictère infectieux observé par De Renzi et Mariotta) : Elle coïncide avec une richesse fréquemment notée des urines en acides gras (von Jacksch). L'alcalinité sanguine, normale dans la péritonite tuberculeuse, est diminuée encore dans les néoplasies.

Globules rouges. -- Le nombre des globules rouges dans les cirrhoses veineuses est généralement diminué. Dans les 53 observations relevées plus haut, 97 numérations ont été pratiquées :

10 fois le nombre des hématies est supérieur à	5.000.000
15 fois il varie entre les chiffres normaux de	4.500.000 et 500-000
25 fois il oscille entre.	4.000.000 et 4.500.000
38 fois » »	3.000.000 et 4.000.000
8 fois » »	2.000.000 et 3.000.000
1 seule fois, dans une cirrhose tuberculeuse, il ne s'est élevé qu'à . . .	1.550.000

Hypoglobulie donc, généralement peu accusée, dans 74,2 o/o des cas, hyperglobulie dans 10,3 o/o ; taux normal

dans 15,5. Soit une moyenne générale de 4.000.000 G R environ.

L'anémie est, en effet, regardée comme constante chez les cirrhotiques (Hayem, Quinquaud. Rubinato, Perrin), c'est à elle qu'ils doivent leur teint pâle et terreux. Elle est d'autant plus accusée que l'évolution de l'affection est elle-même plus avancée. Pour Hayem, le taux des hématies baisserait de 4.000.000 environ (période d'état) à 3.500.000 (période cachectique terminale) Ce fait est manifeste dans certaines observations (obs. XXXIII, XXXVI, XXXIX, LI, LIII), dans celles du moins où aucune complication ne le vient masquer. Il vient à l'appui de la théorie de M. Perrin pour qui insuffisance hépatique et hypoglobulie vont de pair. Il ressort nettement de tous les cas étudiés par lui que le nombre des hématies est (comme l'alcalinité) en rapport inverse avec le degré de gravité de l'affection : diminuant lorsque celle-ci augmente, il s'élève lorsqu'elle s'atténue. Et depuis longtemps Hanot a montré que le pronostic et la gravité des cirrhoses étaient sous la seule dépendance de la cellule hépatique et de son fonctionnement. Sous l'influence de l'opothérapie hépatique, on peut assister à un relèvement de l'état général et à un accroissement notable du nombre de globules rouges. Il semble donc que « parmi les substances données au sang par la cellule hépatique fonctionnant normalement, il en est qui exercent une action stimulante sur la moelle osseuse : l'insuffisance hépatique (révélée par son syndrome urinaire) amenant la diminution de ces substances, la moelle osseuse met en liberté moins de globules rouges. Si le fonctionnement hépatique s'exagère, l'hématopoïèse s'exagère » (Perrin). Ce mécanisme n'exclut d'ailleurs pas la possibilité de destructions globulaires, soit par troubles des fonctions spléniques, soit par

les toxines que ne détruit plus le foie insuffisant et qui restent libres dans la circulation, soit peut-être par fragilité des globules sanguins eux-mêmes. L'opothérapie agirait donc, soit en rendant à l'organisme des substances qui lui manquent, soit en neutralisant des poisons globulicides, soit en stimulant le foie dans ses fonctions sécrétoires, antitoxiques ou excitatrices de l'hématopoïèse (obs. XVIII, XIX, XX, XXII, XXXI, XXXII, XXXV). Elle reste d'ailleurs parfois impuissante (obs. XXVIII, XXXII, XXXVI.

Dans le cours même des cirrhoses veineuses, indépendamment du fonctionnement du foie, se peuvent produire des modifications notables du taux des hématies. C'est ainsi que toute paracentèse est suivie, durant 3 à 6 jours, d'un relèvement parfois considérable (obs. XXII, XLIX) de leur nombre. Cette hyperglobulie passagère est l'indice d'une concentration sanguine : l'augmentation porte en effet sur tous les éléments figurés du sang (Glob. rouges, Glob. blancs, hématoblastes), mais elle ne s'accompagne d'aucun signe de réparation sanguine. Seules les albumines du sérum diminuent (anémie séreuse de Gilbert et Garnier). Les diarrhées profuses (obs. XXI, XXII, XXIV, XXVII, XXXVI), fréquentes lorsque s'exagère l'hypertension portale, les vomissements incoercibles, bref, toutes les causes de déshydratation de l'organisme déterminent de même une concentration du sang. Si l'on tient compte de ces divers facteurs (opothérapie, paracentèses, diarrhée) on voit que dans notre statistique, l'hyperglobulie n'a été réellement notée que 3 fois (dont 2 chez des cardiaques) sur 97 et non 10.

Les hémorragies déterminent, au contraire, la diminution du taux des hématies. Suivies, lorsque du moins elles se produisent pour les premières fois, d'une réaction

myéloïde, témoignant d'une active réparation sanguine, on peut les voir entraîner à la longue, dans les formes dites hémorragiques principalement (Jona), des anémies graves et irréparables, offrant même parfois tous les caractères de l'anémie pernicieuse (Talley).

Les modifications globulaires liées à l'apparition de l'ictère varient avec sa cause : les plus intéressantes s'observent dans les ictères hémolytiques que nous étudierons plus loin.

Les formes globulaires anormales sont assez rarement signalées. Cauvin dans plusieurs observations mentionne l'absence des hématies nucléées ou basophiles, ou iodophiles ; l'absence aussi d'anisocytose et de poïkilocytose. Hayem note l'aspect cribriforme des hématies desséchées. Perrin trouve des altérations globulaires et de l'anisocytose dans les formes, surtout où l'hypoglobulie prédomine.

Dans nos 53 observations, ont été pratiqués 68 dosages d'hémoglobine. Le taux en était inférieur à 50 0/0 dans 3 cas (4,4 0/0) ; il était de 50 à 80 0/0 dans 20 cas (31,4 0/0) ; de 80 à 90 0/0 dans 25 cas (36,8 0/0); de 90 à 100 0/0 dans 17 cas (25 0/0) et supérieur à 100 dans 3 cas seulement (4,4 0/0). Soit une moyenne de 78 0/0. Le taux de l'hémoglobine et la valeur globulaire, diminués dans la plupart des cirrhoses veineuses, obéissent aux mêmes règles que l'hypoglobulie, diminuent lors des périodes d'aggravation et lors de la cachexie terminale, à la suite surtout des hémorragies, — augmentent, au contraire, durant les rémissions, sous l'influence de l'opothérapie (Perrin), après les paracentèses et les diarrhées profuses. Mesurée (procédé de Hayem), dans l'Obs. XXIX, après trois hématémèses abondantes, la richesse globulaire était seulement de 1.800.400 pour 3.751.000 GR et

48 0/0 d'hémoglobine. Elle était dans l'Obs. XXVIII de 3.532.800 pour 3,757.200 GR et 94 0/0 d'hémoglobine.

Huit fois à peine la résistance globulaire a été mesurée par le procédé des hématies déplasmatisées. Cinq fois elle était diminuée, parfois notablement (Obs. VII, VIII, XLVII, XLVIII, LII), deux fois elle était normale (Obs. XXXVII, XLI), une fois seulement était augmentée (Obs. XXXVII). Perrin l'évaluant de façon moins précise, la trouve tantôt normale ou moyenne, tantôt faible. Elle est en règle générale diminuée pour Rubinato, Maragliano, Castelliñi et Chancel. Drummond, chez un cirrhotique, constate une élimination ferrique abondante dans les urines. La résistance subit, semble-t-il, les mêmes variations que l'hémoglobine et le taux des hématies. Elle s'accroît lors des ictères par rétention ou par angiocholite : c'est ainsi que chez la malade de l'Obs. XXXVII, H_1 était de 0,38 au moment d'une poussée angiocholitique et de 0,44, quelque temps après, lors d'une phase d'amélioration. L'hyporésistance est par contre, à l'origine des ictères hémolytiques.,

Hayem a dès longtemps remarqué la rareté des hématoblastes (192.200 dans l'Obs. XXIX). Elle n'était pas pour lui sans importance, car il regardait les plaquettes comme devant donner naissance aux hématies. Elles sont en effet peu abondantes et les formes hypertrophiques ne s'en rencontrent point.

Globules blancs. — Le nombre de globules blancs varie dans des proportions considérables. Le taux leucocytaire a, dans nos observations, été établi 86 fois.

7 fois il était inférieur à 4000	(8,14 0/0 des cas)
Il a varié 20 fois entre 4000 et 6000	(23.25 0/0 »)
15 fois entre 6000 et 8000 (chiffres normaux)	(17,44 0/0 »)

16 fois entre 8000 et 10000	(18,67 0/0 des cas)
22 fois entre 10.000 et 15.000	(25,57 0/0 »)
2 fois entre 15 000 et 20,000	(2,38 0/0 »)
4 fois seulement il était supérieur à 20.000	(4,66 0/0 »)

Donc : taux leucocytaire sensiblement normal, mais pourtant assez fréquemment augmenté. Nous obtenons un chiffre moyen de 8100 leucocytes, chiffre sensiblement plus élevé que ceux donnés par Luckachewitz et par Hanot et Meunier (6623).

Le rapport globulaire varie normalement dans des limites assez imprécises entre 1/500 et 1/700 environ (Hayem, Rieux, Gley). Calculé dans 84 des numérations pratiquées, il est 4 fois supérieur à 1/200 (soit 4,8 0/0 des cas); il a oscillé 37 fois entre 1/200 et 1/500 (44,1 0/0); 20 fois entre 1/500 et 1/700 (24 0/0); 6 fois entre 1/700 et 1/800 (7,2 0/0); 7 fois entre 1/800 et 1/1000 (8,4 0/0); 9 fois il est inférieur ou au plus égal à 1/1000 (10,8 0/0).

Le taux leucocytaire ni le rapport globulaire ne subissent, comme les hématies, de modifications appréciables du fait de l'insuffisance hépatique (Perrin). Ils ne baissent point lors de la période terminale. C'est, au contraire, dans des cirrhoses au début, dans des cirrhoses paludéennes notamment, que Rubinato a pu noter un leucopénie qu'il considère comme presque constante.

Des variations se peuvent pourtant noter dans diverses circonstances. La leucocytose survient souvent au cours d'une maladie infectieuse fébrile ou d'une suppuration quelconque (suppuration d'un orifice de paracentèse chez le sujet de l'observation XLIX). Il en est de même de la tuberculose, du moins dans ses formes pyrétiques ou suppurées, des angiocholites et de la plupart des cas d'ictère. L'ictère expérimental ne s'accompagne-t-il point de leucocytose (Achard et Lœper, Gilbert et Hers-

cher)? La concentration sanguine, résultant d'un ponction d'ascite ou d'une diarrhée profuse, entraîne une augmentation relative des globules blancs, plus marquée encore que celle des hématies (Perrin). Ils diminuent, au contraire, à la suite des hémorragies et ils ont d'autant moins de tendance à se régénérer que celles-ci sont plus abondantes et plus répétées.

L'équilibre leucocytaire reste dans les cirrhoses veineuses sensiblement normal. En compulsant nos 53 observations, nous arrivons aux conclusions suivantes. Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles a été inférieur à 60 dans 12 0/0 des cas ; il a varié entre 60 et 70 dans 32 0/0 et entre des chiffres supérieurs à 70 dans 56 0/0. Soit une moyenne de 55 polynucléaires. C'est là un nombre qui paraît bien minime, étant donné surtout que les polynucléaires sont 88 fois sur 100 en nombre normal ou supérieur à la moyenne. Quelques chiffres, par trop bas, bien qu'assez rares, ont suffi pour fausser le résultat. Aussi le taux donné par Perrin (69,02 0/0) nous semble-t-il beaucoup plus acceptable. Il est d'ailleurs normal. C'est aux dépens surtout des polynucléaires que se font les leucocytoses plus haut signalées (ascite, diarrhée, infections, tuberculose, ictère...).

Pour Rubinato, les éosinophiles sont plutôt rares. Ils ne sont pour Perrin que les témoins, le plus souvent passagers, soit d'une rénovation sanguine, soit d'une amélioration fonctionnelle de la cellule hépatique auparavant insuffisante. Le taux, fixé comme plus haut, en serait de 2,23, sensiblement normal et égal à celui que donne Perrin (2,22).

Les polynucléaires basophiles sont moins rares chez les cirrhotiques que les sujets sains : on en compte de 0,60 à 0,90 pour 100 globules blancs (0,84 d'après Per-

rin). Le foie est pour Rubinato un organe de dérivation des mastzellen. Examinant des préparations obtenues par simple frottis de parenchyme hépatique et colorées par un réactif basique, l'auteur italien rencontre des éosinophiles chargés de granulations basophiles et des basophiles chargés de granulations acidophiles (tous éléments qui ne se rencontrent jamais ni dans le sang circulant, ni dans la moelle osseuse et presque jamais dans la rate). Il admet qu'au niveau du foie altéré, s'est produite, par action d'une substance réductrice, la transformation des granulations α en granulations γ. Et dans certaines affections hépatiques, acidophiles et basophiles seraient inversement proportionnels. Les basophiles du moins sont pour lui notablement augmentés dans les cirrhoses (dans les cirrhoses biliaires surtout) qui ne seraient point ainsi sans rapport avec les leucémies (Bleichrœder). Des granulations essaimées ont été vues par Perrin : elles seraient d'ailleurs assez rares (1/800).

L'étude des mononucléaires ne présente pas grand intérêt. Le pourcentage des lymphocytes serait inférieur à 12 dans 42,6 0/0 des cas ; il serait de 12 à 18 dans 29,8 0/0 et supérieur à 18 dans 27, 7 0/0. Soit 12,71 en moyenne (17,51 d'après Perrin). On trouve de même environ 7,84 moyens mononucléaires (3,46 d'après Perrin) et 4,67 gros mononucléaires (5,16 d'après Perrin). Le pourcentage des mononucléaires semble indépendant des variations subies par les globules rouges ou par le taux leucocytaire. Notons pourtant la fréquence de la mononucléose dans les cirrhoses des paludéens et des tuberculeux apyrétiques.

Les formes de transition d'Erhlich (gros mononucléaires à noyau incurvé) existent dans la proportion de 1,5 0/0 environ.

Les leucocytes en voie de destruction ou de dégénérescence s'observent assez souvent dans les cirrhoses malariennes.

Les myélocytes, les hématies nucléées se rencontrent rarement dans le sang des cirrhotiques. Ils indiquent une réaction médullaire active déclanchée par une déglobulisation intense (hémorragie le plus souvent, hémolyse parfois).

La coagulation du sang est, dans les cirrhoses veineuses, notablement retardée ainsi d'ailleurs qué dans la plupart des affections hépatiques. La durée du saignement (the bleeding times de Dükes) est prolongée. Ces phénomènes sont nets surtout lors des phases d'aggravation : ils sont liés, en effet, à l'insuffisance hépatique, à la diminution de la production du fibrinogène et de la thrombokinase. Peut-être aussi faut-il faire intervenir la rareté des plaquettes sanguines (Pagnez et Le Sourd). A ces modifications humorales du milieu hématique se rattachent,en partie du moins (Teissier, Gauthier, Doyon, Nolf), les hémorragies si fréquentes, si abondantes parfois des cirrhotiques. Elles n'interviennent point, semble-t-il, isolément, mais agissent concurremment avec d'autres facteurs. C'est ainsi que les hémorragies gastro-intestinales, qui causent la mort de tant de cirrhotiques, relèveraient de mécanismes divers : Gilbert et Lereboullet incriminent l'hypertension portale ; Debove et Courtois-Suffit la vaso-dilatation intense par paralysie du splanchnique et du dépresseur de Cyon. L'artériosclérose généralisée (H. Allyn), les varices œsophagiennes, les altérations précoces des parois vasculaires par intoxication alcoolique ou sanguine (insuffisance antitoxique du foie) ou par arthritisme (diathèse toxique hémorragique de Renvers) se peuvent rencontrer.

Ce sont pour Teissier et Gauthier les toxines laissées intactes par le foie malade qui, s'éliminant par la muqueuse intestinale, y détermineraient des érosions ou des ulcérations assez profondes parfois pour léser des vaisseaux de gros calibre. Le malade de Barré eut du vomito negro appendiculaire. Epistaxis, gingivorrhagies, stomatorrhagies sont banales et à peu près constantes. Les hémorragies des séreuses sont pour la plupart symptomatiques d'une sérite hémorragique, tuberculeuse ou alcoolique (Fernet, Siredey, Martin). Bazvle a, dans sa thèse, étudié les hématuries rénales. Seules les métrorrhagies ne sont presque jamais signalées (2 cas de Nigel Stark) : il est, au contraire, de règle de voir la menstruation diminuer, pour se tarir complètement à la période de cachexie terminale. Peut-être faut-il voir là un signe d'insuffisance polyglandulaire ?

Sérum. — Sa coloration est d'un jaune plus foncé que de coutume du fait d'une bilirubinémie exagérée. Le point cryoscopique,dans une observation de L. Bernard et Sabaréanu (obs. XLII), était légèrement supérieur ($\Delta = -0{,}52$) à la normale.

Les propriétés chimiques du sérum sont des plus importantes.« L'hématologie biochimique passe peu à peu au premier rang et se substitue à l'urologie ou tout au moins contrôle et précise les données de celle-ci » (Chauffard).

La cholémie vraie, telle que la conçoit Chauffard, c'est-à-dire la présence dans le sang de la bile avec ses trois éléments principaux (pigments, sels, cholestérine), est chose rare. Elle accompagne vraisemblablement les poussées d'ictère angiocholitique. La bilirubinémie (cholémie de Gilbert) est constante : c'est à elle qu'est dû ce

masque biliaire des cirrhotiques, que l'on a comparé au chloasma gravidique. Gilbert et Lereboullet la considèrent de plus comme très précoce. Ils admettent même que les cirrhoses veineuses ou biliaires se développent toujours sur le terrain de la cholémie familiale. Le coefficient cholémimétrique du sérum est approximativement de 1/14000 (1/13980 exactement d'après Gilbert et Lereboullet). C'est dire qu'un litre de sérum renferme 0gr.07 de bilirubine et que la masse totale du sang en contient environ 0 gr. 21. Cette bilirubinémie relève de plusieurs causes : gêne de l'excrétion par suite de la compression des canalicules biliaires dans les espaces portes sclérosés, et inversement exagération de la résorption. Son taux varie sans cesse : il s'élève dans les angiocholites intercurrentes et baisse au contraire quand s'accentue l'insuffisance hépatique · il peut alors redevenir normal. On l'a vu atteindre 1|28600, 1|38000, 1|40000 (Gilbert et Herscher). Lorsque l'affection évolue progressivement vers une issue fatale, du fait des progrès de la sclérose,la bilirubinémie augmente aussi longtemps du moins que la cellule hépatique fonctionne normalement. Elle diminue lorsque fléchit le foie (et le liquide ascitique devient presque incolore). S'il survient une amélioration ou une guérison clinique apparente, le taux des pigments augmente presque toujours : le foie fonctionne mieux, les sécrète aussi abondamment, mais l'excrétion en reste aussi pénible à travers les canalicules enserrés dans des anneaux fibreux et la résorption se fait plus active. Leur taux dans une observation de Gilbert et Herscher, passa ainsi de 1|28600 à 1|9200. Il diminue pourtant dans les cas assez rares où l'insuffisance hépatique était restée minime et où le tissu scléreux encore jeune a pu partiellement régresser (cirrhoses au début).

L'urobilinémie a été bien rarement recherchée. Nous devons pourtant mentionner que Chauffard, contrairement à Gilbert, la place à l'origine de l'urobilinurie. Et celle-ci est chose banale chez les cirrhotiques.

La cholalémie (présence dans le sérum des sels biliaires) se devrait rencontrer dans les ictères par angiocholite ou rétention et dans les cirrhoses anciennes où les progrès de la sclérose rendent active la résorption biliaire. D'elle relèverait peut-être l'hypoalcanité sanguine. Elle n'a malheureusement pas été recherchée.

L'hypercholestérinémie a été établie par Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut. Chez 4 cirrhotiques, ils ont dosé 1 gr. 70 ; — 1 gr. 85 ; — 1 gr. 60 ; — 1 gr. 75 de cholestérine. Le taux moyen en serait de 1 gr. 10 à 1 gr. 80 pour 1000c³ de sérum. Il baisse d'ailleurs ou revient même à la normale lors des phases d'amélioration ou en cas de guérison clinique.

Les albumines du sérum sont diminuées dans les cirrhoses ascitiques. Gilbert et Chiray en ont pesé de 62 à 66 gr. $_{0}1^{00}$ au lieu de 72. L'hypo-albuminose s'accuse davantage encore après chaque paracentèse qui équivaut, on le sait, à une véritable saignée séreuse. A la longue même, les organes hématopoïètiques épuisés ne suffisant plus à leur rôle de réparation sanguine, se crée cette anémie séreuse qui assombrit si souvent le pronostic de la maladie de Laennec. Chez leur malade, tuberculeuse atteinte de cirrhose hypertrophique graisseuse anascitique, L. Bernard et Sabaréanu trouvent 70 gr. 43 d'albumine (obs. XLII).

L'attention a été tout récemment attirée sur l'importance du dosage de l'urée chez les hépatiques (Morel et Mouriquand, Courmont, Boulud, Savy et Blanc-Perduret). Cette substance diminuerait avec l'hypofonctionne-

ment du foie et à l'hypoazoturie se superposerait l'hypoazotémie. Son taux reste parfois normal ou même s'exagère lorsque surtout le rein devient imperméable (insuffisance hépato-rénale).

Chez le sujet de l'obs. XLII existaient 11 gr. 27 d'azote total. Le coefficient azoturique du sérum : $\frac{\text{Az. uréïque}}{\text{Az total}}$ fortement abaissé, oscille chez les cirrhotiques de Morel et Mouriquand entre 0,50 et 0,33 (0,80 à 0,82 normalement). Il atteint des valeurs bien plus élevées dans les rétentions uréïques des azotémiques (Widal). Modifiée par l'alimentation et par l'état de perméabilité du rein, cette diminution du coefficient azoturique serait un signe « infidèle et peu précis ». Chauffard et Brodin attachent plus de valeur au dosage de l'azote résiduel. Celui-ci existe chez le sujet normal au taux de 0 gr. 10 pour 1000c^3 de sérum. Chez les hépatiques, il diminuerait d'autant plus que les altérations du parenchyme glandulaire sont plus avancées.

L'acide urique n'a pas été recherché dans le sang des cirrhotiques : sans doute existe-t-il parfois en excès, du moins chez les goutteux (Baccelli).

La leucine, la tyrosine, les matières extractives ont été bien rarement dosées (Gilbert et Chiray).

Les chlorures mériteraient quelque attention : ne voit-on pas parfois l'ascite diminuer ou augmenter selon que le malade est soumis à un régime déchloruré ou chloruré (Olmer et Audibert) ?

Le taux de la glycémie est chez les cirrhotiques à jeun généralement peu modifié (Baudouin). L'épreuve de la glycémie expérimentale est par contre souvent positive. Chez 4 cirrhotiques, Baudouin a vu, 1 heure après ingestion de 150 gr. de glycose, le coefficient glycémique

s'élever de 1.35 (valeur normale) à 2 ; — 2,16 ; — 2,23 ; 2,48 ; alors que chez le sujet sain il ne dépasse guère 1,50. Il était de 2,23 chez un cirrhotique atteint de sclérose rénale. La glycémie expérimentale est un procédé extrêmement sensible pour rechercher l'insuffisance hépatique. Très fréquemment positive dans la cirrhose atrophique, elle est plus fidèle que la glycosurie alimentaire et lui doit-être substituée quand la sclérose rénale gêne le passage du sucre dans les urines (Baudouin).

L'étude des hémoconies est encore à faire. Le pouvoir lipasique du sérum n'a guère été recherché, même par Riff. Il l'a trouvé normal dans un cas de cirrhose hypertrophique et considère l'hypolipasie comme un signe de pronostic sévère.

Le sérodiagnostic de Widal et plus encore le sérodiagnostic de Wassermann pourront aider souvent un diagnostic.

Les hémolysines manquaient chez notre malade de l'obs. XXXVII.

La toxicité du sérum, vraisemblablement d'autant plus augmentée que la cellule hépatique est plus insuffisante, n'a pourtant jamais été recherchée.

Faut-il ajouter que les résultats fournis par l'examen du sang, par l'examen chimique notamment, devront toujours être rapprochés de ceux que donne l'étude des urines ? N'est-ce pas ainsi en effet que l'on pourra apprécier, de façon toujours très exacte, l'état des deux glandes hépatique et rénale dont le bon fonctionnement coordonné importe tant au pronostic des cirrhoses ? L'examen du liquide d'ascite élucidera souvent en même temps bien des obscurités du diagnostic.

Les données précédentes caractérisent d'une façon

générale les cirrhoses veineuses : elles trouvent dans la cirrhose atrophique vulgaire leur plus manifeste vérification.

La cirrhose hypertrophique de Hanot et Gilbert diffère essentiellement de la cirrhose de Laennec par une insuffisance hépatique moindre. La bilirubinémie y est plus considérable. La glycémie expérimentale serait souvent négative (2 cas de Baudouin.) L'hypoglobulie est souvent moindre que dans les formes atrophiques. L'anémie séreuse est aussi inconstante que l'ascite (obs. XLII). Le taux des globules blancs et rouges varie moins fréquemment.

Rien ne distingue *les cirrhoses syphilitiques* en dehors de la réaction de Wassermann. La résistance globulaire, trois fois mesurée, a été deux fois normale et une fois augmentée (obs. XXXVII et XLI).

Aux cirrhoses tuberculeuses appartiennent toujours, et très nets, les signes hématologiques de l'insuffisance hépatique. Il sera utile de pratiquer la séroréaction d'Arloing et Courmont (obs. XLII). Lors des poussées aiguës fébriles : leucocytose active avec prédominance marquée des polynucléaires.

Dans les *cirrhoses paludéennes* : anémie notable, leucopénie fréquente (obs. XLVI, XLVII, XLVIII), lymphocytose et mononucléose relatives et d'ailleurs assez faibles, légère augmentation des leucocytes en dégénérescence, présence parfois dans le sang, sinon de l'hématozoaire, du moins des granulations de mélanine. Le cas de Lesné et Lœderich (obs. XLVI) est à rapprocher de la maladie de Banti : il s'agit en effet d'une cirrhose-malarienne métasplénomégalique et hypersplénomégalique avec anémie, leucopénie légère et polynucléose (obs. XXXIX).

Les cirrhoses cardiaques n'offrent rien de notable (hyperglobulie dans l'obs. L).

Dans *les cirrhoses avec cancer*, la poïkilocytose et la polychromatophilie s'observent dans tous les cas. La leucocytose est de règle (3000 GB dans l'obs. LIII) : c'est presque toujours une leucopolynucléose qui, dans les cancers primitifs du foie, s'exagère pendant la digestion. Chez le malade de Rubinato (obs. LII), la résistance globulaire (H, = 0,54), l'alcalinité, le poids spécifique du sang, étaient notablement diminués.

B. Etude du sang dans les cirrhoses veineuses avec ictère hémolytique.

Si le subictère est presque banal dans la cirrhose veineuse, l'ictère vrai est relativement rare. Ses causes sont diverses. L'ictère par rétention se peut observer du fait d'une lithiase concomitante (cirrhoses mixtes de Dieulafoy). Il en faut rapprocher l'ictère par angiocholite et celui qui résulte de la gêne apportée à l'excrétion biliaire par les progrès de l'espace-portite.

Moins fréquentes, mais d'un intérêt plus grand sont les cirrhoses avec ictère hémolytique.

Observations (résumées).

Obs. LIV. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère hémolytique* (Chalier, 1909). X..., voiturier, 66 ans. Cirrhose alcoolique atrophique. Quelques jours avant la mort, purpura, épistaxis assez fortes, hémorragie intestinale, puis ictère. Matières colorées. Urobilinurie (réaction de Florence) sans cholurie.

Résist. globul. : H_1 : 0,52 H_2 : 0,44 H_3 : 0,30 Hématies granuleuses : 3, 5 0|0.

A l'*autopsie*, très grosse rate.

Obs. LV. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère hémolytique* (Mouisset, Chalier et Nové-Josserand, 1909). G... Anna, domestique, 36 ans. A eu dans l'enfance la rougeole, la variole et la fièvre typhoïde. Quelques abus alcooliques. Toux depuis 3 mois. Depuis 3 semaines : ictère, douleurs légères dans la région du muscle grand droit du côté gauche, troubles digestifs.

9 juin 1909. Fièvre (39°). Tuméfaction ecchymotique et douloureuse de la gaîne du grand droit du côté gauche (l'autopsie y montra un volumineux hématome avec infiltration hémorragique des masses musculaires du flanc gauche et des régions lombaire et sacro-lombaire). Ascite avec légère circulation collatérale. Foie hypertrophié et indolore. Rate grosse. Œdème des membres inférieurs et des grandes lèvres. Ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires dans les urines.

23 juin. Fièvre (entre 38 et 40°).

Examen du sang : GR : 2.170.000 (le diamètre moyen des hématies est à peu près normal. Anisocytose légère sans poïkilocytose. Polychromatophilie marquée).

Val. Glob. : 0,70 GB : 16.200 PN : 72 Mon. : 26 PE : 1 Myéloc. : 1 H. nucléées : 1 pour 100 GB.

Coagulation normale. Rétraction du caillot un peu lente.

Le sérum, ictérique, donne la réaction de Gmelin et renferme des traces d'urobiline. Il ne renferme ni auto, ni isohémolysines.

Auto-agglutination des hématies positives en 10 minutes.

Hématies granuleuses : 14,1 p. 100.

Résist globul. (hématies déplasmatisées) : H_1 : 0,54 H_2 : 0,46 H_3 : 0,32.

Du 23 juin au 1er juillet, l'ictère a foncé ; l'état général s'est aggravé ; les urines oscillent entre 400 et 1000 c^3. Elles renferment des traces de pigments et de sels biliaires, de l'urobiline et 13 gr. d'urée environ (par 24 heures). Selles colorées.

1er juillet. Examen du sang : GR : 1.550.000 GB : 18.000 Hématies granuleuses : 14,4 o/o.

Auto-agglutination des hématies positive a 1/10. L'iso-aggluti-

nation, positive à 1/10 avec des globules d'un ictère faiblement hémolytique, est négative avec des globules d'un ictère à résistance globulaire augmentée (chez un cirrhotique).

Résist. globul. : $H_1 : 0,58$ $H_2 : 0,46$ $H_3 : 0,32$.

Pas de modifications du sérum.

Mort dans le coma avec ictère très accusé.

Autopsie. Foie 2.000 gr. Pâle et jaunâtre. Déformé en sablier. Très dur et chagriné. Voies biliaires libres. Deux calculs mous, chocolat, dans la vésicule. Au microscope : lésions caractéristiques de cirrhose biveineuse poussée à un très haut degré, surtout périlobulaire. Pas d'angiocholite manifeste. Très nombreux néocanalicules. Par places léger degré de sidérose.

Rate : 450 gr. Capsule épaissie. Vieux infarctus. Rouge et diffluente au centre. Congestion typique portant sur les vaisseaux, sur les seins et surtout sur les cordons de Billroth. Quelques figures de macrophagie. Sous la capsule s'étend une couche pigmentaire qui donne les réactions du fer.

Reins. Sclérose. Altérations des cellules de revêtement des tubuli. Quelques petits abcès miliaires dans la substance corticale.

Moelle osseuse. Rouge. Pauvre en vésicules adipeuses. Riche au contraire en mégacaryocytes, en myélocytes surtout neutrophiles, en hématies nucléées (normoblastes surtout) et en hématies granuleuses (les unes nucléées, les autres anucléées).

Obs. LVI. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère hémolytique* (Mouisset, Chalier et Nové-Josserand, 1909). Mathilde D..., 32 ans. Ethylique. A eu autrefois la scarlatine, la rougeole et la fièvre typhoïde. Depuis 8 à 9 mois : troubles digestifs, amaigrissement, épistaxis. Depuis quelque temps subictère, œdèmes malléolaires et jambiers.

14 juin 1909. Subictère avec anémie. Eruption purpurique punctiforme sur l'abdomen. Eczéma du dos des mains. Anorexie. Foie énorme, mousse, dur, indolore. Rate grosse. Pas de ganglions. Souffle extra-cardiaque. Urobilinurie sans albuminurie ni cholurie. Fièvre (38°).

1er juillet. Après une amélioration passagère, l'ictère a reparu. Selles colorées. Pas de bradycardie. Le 29 juin, gingivorrhagie assez abondante au niveau d'un chicot dentaire (elle cessa avec l'extraction de ce chicot).

Sang : GR : 1.488.000 (Diamètre moyen des hématies à peu près normal. Anisocytose légère. Pas de poïkylocytose. Un certain degré de polychromatophilie).

Val. Glob. : 0,80 GB : 12.400 PN : 68 Mon. : 31 PE : 0,5 Myélocytes : 0,5 H. nucléées : 1 sur toute une lame.

Coagulation et rétraction du caillot normales.

Sérum légèrement bilieux. Pigments biliaires. Urobilinémie douteuse.

Ni auto, ni isohémolysines.

Auto-agglutination positive en 15 minutes. L'iso-agglutination est positive avec les hématies d'un ictère hémolytique léger et avec les hématies hyper-résistantes d'un ictère survenu chez un cirrhotique.

Résist. globul. : H_1 : 0,48 H_2 : 0,42 H_3 : 0,32.

Hémat. granuleuses : 2,8 o/o.

Mort le 24 juillet par ictère grave, après phénomènes fébriles et augmentation considérable du volume du foie et de la rate.

Autopsie. Foie : 1.900 gr. Très dur. Ni clouté. Ni granuleux. Pâle.

Au microscope : parenchyme infiltré de nappes scléreuses, morcelant les lobules et les réduisant à l'état de petits groupes cellulaires formés d'éléments atrophiés et sans surcharge graisseuse. Nombreuses cellules inflammatoires. Néocanalicules biliaires Pas de formations syphilitiques ni tuberculeuses. En résumé : cirrhose intense, à allures subaigües et de nature histologiquement indéterminée.

Obs. LVII. — *Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère, hémorragies intestinales, à évolution aiguë. Examen nécropsique* (Le Play, 1909). D..., 44 ans, fumiste. Gros buveur. Depuis 3 mois épistaxis peu abondantes mais fréquentes, troubles digestifs, augmentation du volume du ventre.

23 août 1909. — Etat général peu favorable. Subictère. Quelques nœvi. Ni prurit, ni xanthelasma, hémorrhoïdes, constipation ; selles colorées. Pas de fièvre. Congestion de la base droite. Ascite avec circulation complémentaire. Foie gros et indolore. Rate grosse (7 centim.).

Urine rares (400 c^3). Sédimenteuses et colorées, Bilirubine, urobiline, traces d'albumine, pas de glycose.

Du 3 au 22 septembre. — 4 paracentèses (9 à 10 litres de liquide chaque fois).

Un examen au Pappenheim de sang, frais et non fixé, montre de nombreuses hématies granuleuses.

29 septembre — Mort à la suite d'hémorragies intestinales persistantes.

Autopsie. — 9 litres de liquide ascitique biliaire. Foie clouté, scléreux, mais hypertrophié ; plus rosé, moins ferme et plus granuleux à la coupe que le foie de la cirrhose de Laennec classique. — 1750 gram. — Pas de périhépatite. Cirrhose annulaire biveineuse, à prédominance périportale. Infiltration pigmentaire appréciable des cellules hépatiques qui présentent, par places, de la dégénérescence vitreuse ou granulo-graisseuse. Nombreux néo-canalicules. Voies biliaires peu touchées. Pas de bacillose. Bile verdâtre.

La rate pèse 800 gram. C'est une rate hémolytique typique avec réaction macrophagique. Infiltration pigmentaire des reins. Pigmentation et sclérose du pancréas.

5 gros placards congestifs sur la fin de l'iléon.

Obs. LVIII. — *Hépatite syphilitique scléro-gommeuse avec ictère hémolytique* (Olmer et Payan). R... Gustave, 40 ans, chaudronnier. Pas d'antécédents héréditaires. Le malade a eu la variole dans son enfance. Accomplissant son service militaire, il a contracté, à Madagascar, le paludisme et la dysenterie (il n'a pourtant jamais présenté de manifestations hépatiques avec ictère). Ethylisme. Spécificité contractée également à Madagascar, il y a 3 ans (de son chancre, il subsiste encore une cicatrice profonde, déprimée et indurée, occupant en partie le gland et le sillon balano-préputial). Il y a un an, sont apparues des gommes multiples, disséminées sur toute la surface du corps et notamment sur les membres inférieurs et le tronc : elles ont laissé des cicatrices caractéristiques, à contours polycycliques, d'aspect jambonné pour la plupart (quelques-unes étant restées très pâles). L'une d'entre elles même, située sur la partie postérieure et gauche du thorax, est encore ulcérée. Ces placards, de dimensions variables, présentent par endroits de 7 à 8 cm. sur 5 à 6.

Le début de la maladie actuelle a été marqué par une symptomatologie assez vague : R. G..., dit avoir eu des frissons, des vomissements, un point de côté assez violent à la partie inférieure et latérale de l'hémithorax droit. De plus, toux assez marquée, fièvre, expectoration assez abondante et même crachats sanglants.

A son entrée, le malade ne présente pas de température. L'état général est assez bon. On est frappé à l'inspection par les stigmates nombreux que présente le sujet : (stigmates de variole et stigmates de syphilis).

Il n'existe pas de troubles fonctionnels du tube digestif : ni vomissements, ni diarrhée, ni constipation. Le foie pourtant volumineux, déborde de quatre travers de doigt le rebord costal et accuse, à la pression une douleur diffuse ; il est dur ; il semble lisse et régulier ; la paroi abdominale à son niveau offre de la contracture de défense.

La rate, également grosse, est accessible à la palpation ; elle est douloureuse, dure, unie et lisse.

A la base du poumon gauche, sur la ligne axillaire et un peu en arrière d'elle, existe une zone de submatité avec exagération des vibrations et à l'auscultation, quelques bouffées de gros râles crépitants, sans souffle. L'expectoration est adhérente, un peu gommeuse : elle n'est pas rouge brique. L'aorte, un peu dilatée, est accessible en arrière du creux sus-sternal.

Les urines rouges, d'aspect bouillon sale, ne renferment ni sang, ni albumine. Les pigments biliaires s'y révèlent par contre assez abondants (pigments normaux et urobiline).

5 octobre. — Dans la nuit du 4 au 5 octobre, s'est produite une hémorragie intestinale peu abondante. Le soir, le thermomètre monte à 39.

9 octobre. — Depuis deux jours est apparu un ictère assez accusé, à marche progressive : les conjonctives sont jaunes ; les urines, fortement bilieuses, sont en quantité normale ; les selles sont seulement hypocolorées ; le foie est plus gros et plus douloureux ; il n'y a ni vomissements, ni épistaxis.

18 octobre. — L'ictère persiste ; les urines sont plus rares. Le malade, abattu et prostré, accuse par ailleurs des douleurs de gorge : sa luette, ses piliers sont rouges et ulcérés. La langue, sale et saburrale est recouverte d'un épais enduit fuligineux. L'haleine est fétide. Le thermomètre oscille aux environs de 38°.

Examen du sang : La résistance globulaire, déterminée par le procédé des hématies déplasmatisées, donne les résultats suivants :

$H_1 : 0,51$ $H_2 : 0,38$ $H_3 : 0,26$

La formule leucocytaire a seule été déterminée :

Polynucléaires	61,3
Mononucléaires	34
Grands mononucléaires..	4,7

L'auto-agglutination des hématies est nettement positive. Les hématies granuleuses sont abondantes : 10 0/0 environ. Le sérum, jaune foncé, est fluorescent : les pigments biliaires y abondent. Il n'hémolyse pas les hématies normales après un contact de plusieurs heures à la température ambiante (15° environ). Dans les mêmes conditions, le sérum normal n'hémolyse pas les hématies du malade. Celles-ci, par contre, sont légèrement hémolysées par du liquide ascitique, provenant d'un cirrhotique éthylique et par du liquide pleural, provenant d'un pleurétique tuberculeux : liquides qui d'ailleurs hémolysent aussi les hématies normales.

Le sérodiagnostic de Widal s'est montré négatif

Urines : Leur quantité s'est abaissée à 700 gr. Elles sont toujours ictériques, hypoazoturiques (urée : 8 gr. 5 p. 1.000) et hypochloruriques (chlorures : 4 gr. p. 1.000). Il n'existe point de glycosurie.

22 octobre. — La persistance des ulcérations buccales entraîne l'essai du traitement spécifique (biiodure de mercure : 0 gr. 01 centigr. par jour, en injections intramusculaires).

24 octobre. — La prostration va s'accusant, de même que l'aggravation de l'état général. Le malade a du subdélire. L'ictère est moindre : les urines sont plus claires, les matières ont une teinte café au lait clair.

Le traitement spécifique est supprimé.

26 octobre. — Le malade, dans un état semi-comateux, ne répond plus aux questions qu'on lui pose. L'ictère ne s'est plus modifié jusqu'à la mort qui est survenue à 5 heures du soir.

L'autopsie a pu être pratiquée 24 heures après le décès. A l'ouverture du cadavre, on note que la moelle osseuse, très rouge, présente les caractères de la moelle fœtale, surtout au niveau des côtes et des clavicules (elle est plus pâle au niveau de la tête et du corps de l'humérus).

La rate, très volumineuse, n'est pourtant pas déformée ; il existe de la périsplénite qui a déterminé de solides adhérences avec le diaphragme. Elle occupe tout l'hypochondre gauche et déborde de trois travers de doigt le rebord costal. Elle pèse 1.720 gr. ; elle est rouge

à la coupe, dure, crie sous le couteau et ne renferme pas de gommes.

Le thymus n'offre pas de signes de reviviscence.

Le corps thyroïde est normal.

Dans le médiastin et dans l'abdomen sont quelques ganglions, d'ailleurs peu nombreux, ayant à peu près le volume d'un haricot.

Le foie volumineux, offre à sa surface un aspect granuleux et marbré. Il pèse 2.775 gr. Son bord antérieur est tranchant, mais peu déformé. Il est dur à la coupe et crie sous le couteau. C'est un foie cirrhotique qui de plus renferme de nombreuses gommes allant du volume d'un grain de mil à celui d'une noisette : il est même plus gommeux que scléreux. Les grosses voies biliaires semblent normales.

La vésicule, très volumineuse, renferme un verre à liqueur environ d'une bile épaisse, de couleur brun verdâtre. Les reins pèsent 210 gr. Ils sont un peu congestionnés et ne renferment pas de gommes. Leur capsule n'adhère pas. Les capsules surrénales sont très hypertrophiées : celle de droite pèse 12 gr., celle de gauche en pèse 22.

Le cœur est un peu gros : le ventricule gauche est légèrement hypertrophié. Le myocarde est pâle, de teinte feuille morte. Sur la grande valve de la mitrale se voit une petite plaque indurée. L'aorte, le cœur droit sont normaux.

Les bases des poumons sont un peu congestionnées ; leur parenchyme surnage.

Le cerveau ni l'intestin n'offrent rien de notable.

Examen microscopique. — Rate. Elle est parcourue par de larges travées scléreuses irrégulières et présente une infiltration pigmentaire minime. Elle contient des cellules géantes à noyaux multiples. Congestion pulpaire avec infiltration sanguine. Dans la pulpe se rencontrent de grosses cellules chargées de débris granuleux et de pigments. Manchons leucocytaires périvasculaires. Ebauche de réaction myéloïde. Pas de régions dégénérées.

Foie. Il est parsemé de nodules et de gommes dégénérées à leur partie centrale, constituées d'amas granuleux. Il existe de la sclérose périvasculaire : d'ailleurs peu rétractile et peu dense, le tissu de sclérose limite les lobules à leur périphérie. Infiltation leucocytaire périvasculaire et nombreuses cellules rondes dans l'intervalle des cellules

hépatiques. Les travées parenchymenteuses sont disloquées, les cellules hépatiques ont subi la dégénérescence graisseuse et alvéolaire, leurs noyaux sont en général peu atteints. Dans les espaces portes, les voies biliaires sont intactes et les altérations prédominent autour des vaisseaux. Les veines sus-hépatiques sont pour la plupart normales. Quelques lésions périvasculaires et quelques gommes se voient encore dans les *capsules surrénales*

La *moelle costale* est riche en hématies nucléées.

Obs. LIX. — *Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire au cours d'une cirrhose alcoolique* (Ch. Robin et Noël Fiessinger. 1911). Q..., 34 ans. Pas d'hépatiques dans sa famille. Ethylique. Paludisme (Cochinchine) et diarrhée de Cochinchine dans les antécédents.

En 1906, le ventre augmente de volume. En 1909, plusieurs hématémèses. En 1910 est déjà constituée une cirrhose hypertrophique avec ascite et splénomégalie. Un examen de sang est alors pratiqué (mars 1910).

GR : 4.200.000 Hgb : 70. Résist. glob. normale. Pas d'hématob. GB : 4.500 PN : 70,75 L : 9 G et MM : 20 PE : 0,5.

Après une amélioration passagère (lait, hépatéine), le malade présente des hématémèses abondantes (1 litre environ), les 18, 19, 20 novembre et le 8 décembre. La rate diminue.

15 décembre. GR : 1.240.000 Hbg. : 80 GB : 8.600 PN : 78,3 L : 7,6 G et MM : 14 H. nucléées : 1.

Anisocytose. Poïkilocytose.

16 décembre. Le malade anémié, est nettement subictérique. Très amaigri. Ascite moyenne. Circulation collatérale. Hémorrhoïdes. Foie gros (17 centim.). Rate énorme (22 m/12). Ces organes sont durs, réguliers et indolores. Urobilinurie notable, sans cholurie Matières hypercolorées. Parfois diarrhée bilieuse.

17 décembre. Hématies granuleuses : 20 0/0. Rés. glob. : H_1 : 52 H_3 : 48 (Sang total) ; H_1 : 56, H_3 : 52 (H. déplasmatisées). Auto-agglutination positive en 5 minutes. Coagulation produite en 4 minutes. Rétraction du caillot sans sédimentation (même d'ailleurs dans les derniers jours de la vie).

23 décembre. GR : 2 180.000 Hgb. : 30 GB : 6.000 PN : 67 L : 16,5 G et MM : 13,5 PE : 3 H. nucléées : 1. Anisocytose et poïkilocytose.

26 décembre : H. granuleuses : 15 0/0. Rés. glob. : H_4 : 0,54 H_3 : 0,48 (Sang total) — H_4 : 0,66 H_3 : 0,62 (Hém. déplasmatisées).

4 janvier 1911. GR : 2.400.000 Hgb. : 35 GB : 9.600 PN : 75 L : 9 G et MM : 15 PE : 1 H. nucléées : 0,5. Anisocytose et poïkilocytose.

Examen physique du sang (4 janvier) :

P = 20 gr. 306 V = 19c³,75 D = 1028,1

Analyse chimique comparative du sang du malade et d'un sang normal :

Sang normal GR : 4.100.000 Hgb : 13,5 D : 1.060,8.
Sang malade GR : 2.400.000 Hgb : 5,5 D : 1.028,1.

	Sang total		Sérum		Caillot avec les glob.	
	Ict. hémol.	Normal	Ict. hémol.	Normal	Ict. hémol.	Normal
Eau	915,30	867,80	694,58	515,10	220,72	352,70
Résidu total	112,80	192,70	61,29	50,80	51,61	141,90
Résidu inorgan.	8,06	7,80	6,026	4,60	2,07	3,20
Résidu organique	104,704	184,90	55,264	46,20	49,44	138,70
Chlorures	4,705	4,30	3,693	2,90	1,012	1,40
Fer	0,228	0,526	0	0	0,228	0,526
Azote total	19,228	30,56	9,918	7,37	9,310	23,19

Urines (M. Bournigault).

V : 1.000 D : 1.013 Résidu organique : 24,60 Résidu inorganique : 4,80.

Matières organ. normales : Urée : 13 gr. 9 Ac. urique : 0,9 Az. total : 7,6.

Matières minérales : Ac. phosphor. total : 0,95 Ac. phosphor. combiné aux alcalis : 0,8 NaCl : 1,6.

H^2SO^4 préformé : 1,064 H^2SO^4, conjugué 0,103 S. organ. ou neutre : 0,893.

Urobilinurie notable. Indicanurie légère.

Coefficient d'activité hépatique : $\frac{H^2SO^4 \text{ préformé et conjugué}}{H^2SO^4 \text{ total}} = 55$ (normalement 90).

Coefficient d'utilisation azotée : $\frac{\text{Urée}}{\text{Az. total}} = 85$ (82 à 85 à l'état normal).

14 janvier. Hém. granuleuses : 16 °/₀.

Résist. glob. { H_1 : 52 H_3 : 49 (Sang total). / H_1 : 68 H_3 : 66 (H. déplasmatisées).

Δ (Sérum) : — 0 57 Δ (Ascite) : — 0,52.

17 janvier. GR : 1.600.000 Hgb : 30 GB : 16.000 PN : 72. L : 10 G et MM : 18 H. nucléées : 2 Anisocytose et poïkilocytose.

4 février. Hém. granul. 12 °/₀.

Autopsie. — 5 à 6 litres de liquide ascitique citrin.

Foie : 2330 gr. Capsule lisse, blanchâtre et luisante (foie glacé). Jaunâtre et dur à la coupe. Cirrhose intense à répartition postérieure. Veines portes dilatées. Au microscope : dans les régions antérieures, lésions d'hépatite aiguë massive dégénérative. Dans les régions postérieures : cirrhose diffuse, intralobulaire, segmentant les lobules, formée de tissu adulte avec îlots de néoformation récente à cellules jeunes. Veines sus-hépatiques, veines portes, artères hépatiques ni canalicules biliaires ne présentent d'altérations spéciales. Dans les régions intermédiaires, cirrhose bi-veineuse, annulaire, dissociant parfois les lobules. Pas de traces de surcharge pigmentaire ferrique.

Rate : 2300 gr. Aspect glacé. Ferme et rougeâtre à la coupe. Périsplénite avec sclérose périvasculaire. Les corpuscules de Malpighi sont indemnes. Sclérose pulpaire très peu prononcée, mais distension congestive énorme de tous les cordons de Billroth. Pas de réaction macrophagique. Moelle osseuse costale, très rouge et en pleine réaction embryonnaire (myélocytes éosinophiles, basophiles, neutrophiles, non granuleux, petits et moyens mononucléaires, mégacaryocytes). Varices œsophagiennes et varicosités sous-muqueuses tout le long de l'intestin grêle.

Cœur mou et flasque Légère surcharge pigmentaire.

Légère sclérose rénale interstitielle sans sidérose.

Obs. LX. — *Ictère hémolytique au cours d'une cirrhose tuberculeuse terminée par septicémie colibacillaire. Le rôle du foie dans la production des pigments biliaires.* (Fernand Trémolières et Caïn 1913). Jeune homme de 20 ans. Ethylisme avéré. Tuberculose pul-

monaire à marche rapide datant de 6 mois. Tuberculose péritonéale à forme ascitique. Légère pigmentation addisonienne et insuffisance surrénale. Subictère conjonctival très net. Augmentation du volume du foie et de la rate.

Aggravation brusque de l'état général au bout de quelques jours. Cachexie, prostration profonde, poussées fébriles. Ictère vrai avec urobilinurie puis bilirubinurie. Fèces hypercolorées Ni bradycardie, ni prurit. Rate encore plus volumineuse.

Examen hématologique. — Sérum jaune : R. de Gmelin. Les acides biliaires n'ont pas été recherchés. Excrétion uréïque normale.

Rés. glob. (H. déplasmatisées) : H_1 : 0,56 H_2 : 0,48 H_3 : 0,32.

H. granuleuses : 10 °/₀. Auto-agglutination négative. GR : 3200.000, puis 2 900.000. Polynucléose : 80 puis 95 o|o. Pas de réaction myéloïde. Pas d'hémolysines. Colibacillémie (hémoculture positive 6 jours avant la mort ; — Séro-agglutination positive à 1/50 ; — Pas d'hémolyse dans les ballons de l'hémoculture). Mort 3 semaines après l'entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Lésions tuberculeuses des poumons, de l'intestin, des surrénales. Hémorragies diffuses des différents viscères.

Rate granulique (hémorragies et macrophagie).

Foie. — Cirrhose légère, monocellulaire. Infiltration lymphoïde, nodulaire par endroits. Le foie tuberculise le cobaye. Lésions dégénératives intenses de la zone sus-hépatique. Zone périportale à peine infiltrée. Cellules normales, hyperplasiées, surchargées de pigments ferriques et biliaires. Formations adénomateuses par endroits. Canalicules biliaires distendus et déformés par l'accumulation de bile.

A ces 7 observations de cirrhose veineuse avec ictère hémolytique se viennent ajouter les 3 cas suivis par Castaigne et auxquels il fait allusion dans une communication faite en 1907 à la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. Dans chacun d'eux : ictère franc, fragilité globulaire, et, à l'autopsie sidérose pigmentaire très accusée, lésions de cirrhose veineuse, altérations des voies biliaires.

Les ictères hémolytiques observés dans les cirrhoses veineuses sont donc le plus souvent des ictères acholu-

riques. Ils se comportent cliniquement comme des ictères graves et sont rapidemment mortels. Les hémorragies y sont particulièrement abondantes et profuses. C'est toujours d'ailleurs à la suite d'hémorragies graves qu'ils apparaissent : purpura, épistaxis et hémorragie intestinale (obs. LIV) ; — hématome (obs. LV) ; — purpura et gingivorrhagies (obs. LVI) ; — épistaxis et hémorragie gastro-intestinale (obs. LVII) ; — hémorragie intestinale (obs. LVIII) ; — hématémèse (obs. LIX) ; — hémorragies viscérales diffuses constatées à l'autopsie (obs. LX). Nous avons vu nous-même l'ictère hémolytique terminal s'installer, peu après une hémorragie intestinale abondante, chez un malade observé dans le service de notre maître, M. le professeur Olmer, et atteint de cirrhose alcoolique hypertrophique ascitique. Sans doute ces déperditions sanguines n'agissent-elles, comme le notent Robin et Fiessinger, qu'en bouleversant brutalement le fonctionnement des organes hématopoïétiques jusqu'à ce jour à peine suffisants à leur tâche. Désormais incapables de faire les frais d'une réparation sanguine sérieuse, ceux-ci ne vont plus laisser passer dans le torrent circulatoire que des hématies fragilisées et en nombre d'ailleurs minime. Peut-être même ne faut-il voir là qu'une exagération d'un état normal chez les cirrhotiques ? Les globules rouges ne sont-il point chez eux généralement hyporésistants ? Les lésions de la rate dite hémolytique ne sont-elles point assez fréquentes pour avoir été données comme caractéristiques (Gauckler) ?

Le syndrome hématologique de l'ictère hémolytique par hyporésistance est complet dans les observations relatées plus haut. Les hémolysines (auto ou isolysines) n'ont jamais été rencontrées libres dans le sérum : elles sont toujours fixées sur les globules qu'elles sensibilisent.

Globules rouges. — L'anémie globulaire est marquée. Le taux des hématies baissa brusquemment chez le malade de Robin et Fiessinger (obs, LIX) de 4.200.000 à 1.200.000. C'est entre 1.500 000 et 2.500.000 qu'il oscille presque toujours. L'hémoglobine, parfois peu abondante (0,30 — 0,35 dans l'obs. LIX) peut être sensiblement normale (0,70 et 0,80 dans les obs. LV et LVI).

L'hyporésistance est constante. H_1 varie entre 0,48 (obs. LVI) et 0,68 (obs. LIX) ; H_3 entre 0,48 et 0,26. La durée de l'hémolyse est le plus souvent accrue : elle était très diminuée pourtant chez le sujet de Robin. Anisocytose, polychromatophilie, poïkilocytose, sont le plus souvent signalées. La présence des hématies granuleuses est constante ; les pourcentages cités sont de 2, 8, 10, 12, 15, 16 et 20 %.

L'auto-agglutination des hématies est positive en 5, 10, 15 minutes. L'iso-agglutination était positive chez 2 malades de Chalier (obs. LV et LVI) avec des globules faiblement hyporésistants ; chez l'un d'eux (obs. LVI), elle était positive également avec des globules hyperrésistants (d'un cirrhotique).

Les hématies nucléées sont assez rares : 1 pour 100 G B environ. Elles traduisent, comme les myélocytes, une ébauche, le plus souvent discrète, de réaction médullaire. Celle-ci manque même parfois (obs. LX).

Globules blancs. Leucocytose inconstante, mais parfois intense (18000 G B chez deux malades de Robin et de Chalier) Polynucléose légère (70 PN environ). Inversion de la formule de mononucléaires (obs. LIX).

Rétractilité et coagulation du caillot sont le plus souvent normales : celle-ci se produisait en 4 minutes dans les derniers jours même de la vie chez le sujet de Robin. Chez celui-ci de plus le caillot est notablement diminué :

il ne représente plus que 27,22 0/0 du sang total au lieu de 49,46. Le sérum est par contre plus abondant.

Le poids spécifique du sang est abaissé dans l'obs. LIX (D = 1028,1). Le point cryoscopique est à peine inférieur à la normale ($\Delta = -0,57$).

Le sérum est d'un jaune plus foncé que de coutume. Fluorescent parfois (obs. LVIII), il n'est jamais laqué.

Le sérum est riche en pigments biliaires, mais ni les acides, ni les sels biliaires ne s'y doivent vraisemblablement rencontrer : il en est ainsi d'ailleurs dans tout ictère hémolytique, et le prurit et la bradycardie font défaut dans les observations plus haut résumées. La cholestérinémie est sans doute diminuée : le xanthélasma n'est du moins pas signalé. Bien différents sont les résultats obtenus dans les ictères angiocholitiques.

Dans le sang total, résidu total, résidu organique et résidu inorganique sont également diminués (obs. LIX) et leur diminution est proportionnelle à l'intensité de l'hémolyse et à l'hypoglobulie. Cette diminution est accusée surtout dans le caillot, dont le volume a baissé de 20 0/0 environ. Ces divers résidus sont, au contraire, accrus dans le sérum, car celui-ci tient en dissolution une partie au moins des principes des hématies désintégrées (rétention plasmatique des déchets des globules rouges de Robin et Fiessinger).

Le dosage de l'urée sanguine n'a pas été pratiqué dans l'ictère hémolytique. Si l'on admet toutefois, avec Robin et Fiessinger, qu'il s'accompagne d'une uréogénie extra-hépatique analogue à la biligénie, n'est-on pas en droit d'admettre que chez nos malades l'hypoazotémie est moindre, sauf insuffisance hépatique extrême, que chez des cirrhotiques simples ? Elle manque du moins chez le sujet de l'obs. LX. Le coefficient azoturique des urines

était normal chez le malade de l'obs. LIX : n'en serait-il point de même (contrairement à ce que nous avons vu dans les cirrhoses simples) du coefficient azoturique du sang ?

Les recherches de la lipémie et de la glycémie n'ont pas été faites. La lipémie alimentaire est, d'une façon générale, positive dans l'ictère hémolytique. La glycémie est sans doute en rapport ici encore avec l'état fonctionnel de la cellule hépatique.

L'autopsie a souvent montré, surajoutées aux lésions primitives de la cirrhose et liées au processus hémolytique, une surcharge pigmentaire viscérale marquée (foie, rate, moelle osseuse, reins) et une réaction macrophagique intense de la rate. Elles étaient pourtant minimes ou manquaient dans notre cas (obs. LVIII) et dans celui de Robin (obs. LIX). Il faut sans doute avec ce dernier attribuer ce fait à la cessation, peu avant la mort du malade, du processus globulolytique.

C. Cirrhoses veineuses avec leucémie

La leucémie est exceptionnelle dans les cirrhoses veineuses : elle y est plus rare encore que dans les cirrhoses biliaires. On ne la trouve guère signalée qu'en Allemagne par Mosler, Bleichrœder et Mosse. Le malade de Mosler présenta durant la vie tous les signes cliniques d'une leucémie splénique : la cirrhose ne fut qu'une trouvaille d'autopsie. Dans le cas de Mosse, la cirrhose ne s'établit que tardivement au cours d'une leucémie lymphoïde.

Obs. LXI. — *Cirrhose métalymphémique* (Mosse, 1908). Pat... S., 53 ans. Présente depuis 1905 des signes de leucémie lymphogène : engorgements ganglionnaires multiples, hypertrophie de la rate.

Des applications de rayons X, faites à diverses reprises, amenèrent une rétrocession des signes physiques et une amélioration notable de la formule sanguine, amélioration dont témoignent les examens successivement pratiqués.

4 mai 1905. GR : 4.025.000 GB : 227.000 L et M mono : 99,5.

Du 7 mai au 31 décembre, 46 séances de radiothérapie :

23 mai 1905 : GB : 292.500 L : 98,5.
8 juin : GR : 3.000.000 GB : 365.000
29 juin : GB : 245.000
22 juillet : GB : 225.000
1er septembre : GB : 291.800

Du 9 décembre 1905 au 23 janvier 1906, quinze nouvelles séances :

8 décembre : GB : 170.000 L : 98
20 janvier : GB : 103.000

Du 8 mai 1906 au 3 décembre, 34 séances. Les paquets ganglionnaires deviennent impalpables :

26 avril : GB : 84.450
9 juillet : GB : 86.750
9 décembre : GR : 5.125.000 GB : 36.200 L : 85. Nombreux éléments figurés en voie de destruction et de dégénérescence.

En janvier 1907 apparaît une ascite qui de janvier à juillet doit être ponctionnée 16 fois. Le liquide en a été examiné deux fois :

4 mai - D : 1010, Albumine (0/00) : 1,154 $P^2 0^5$: 42 Ac. ur: 17,85.
27 juin - D : 1011, Albumine (0/00) : 1,1385 $P^2 0^5$: 31 Ac ur : 8,4.

Croyant à une compression portale par des paquets ganglionnaires, on reprend la radiothérapie :

4 juillet: GR : 4.500.000 GB : 40.000 L : 70 PN : 26 Mon. : 2 PE : 2.
12 août : GB : 68.000.

Décès le 23 août.

Autopsie : 3 à 4 litres de liquide ascitique jaune foncé ; péritonite chronique plastique (ponctions répétées). Estomac volumineux (2 cm, 5 d'épaisseur par endroits.)

Foie : d'aspect normal. Capsule épaissie. Parenchyme brun rouge, farci de corpuscules gris blanchâtres, gros comme des grains de mil et assez agglomérés par places pour faire penser à un néoplasme. Au microscope, cirrhose typique, moyennement avancée.

Rate volumineuse : capsule blanc jaunâtre, épaisse et rugueuse. Pulpe rouge foncé et diffluente. Pas de corpuscules reconnaissables. Hypertrophie des travées conjonctives. Raréfaction des cellules blanches de la pulpe.

Ganglions : particulièrement volumineux dans l'abdomen, ils ne compriment pas la veine porte. Epaississement du réticulum conjonctif.

Moelle osseuse : blanc jaunâtre, molle et diffluente, pauvre en éléments cellulaires. Par places pourtant, amaslymphocytaires plus ou moins volumineux.

Reins : mous et pâles.

En résumé : cirrhose banale avec péritonite chronique, survenue chez un leucémique traité par les rayons X et en voie de guérison.

Nous n'oserions tirer des conclusions. Signalons que Mosse attribue la cirrhose de son malade à l'excès d'acide urique résultant de la destruction énorme des leucocytes par les rayons X (origine nucléinique de l'acide urique), acide urique sans cesse élaboré par le foie. Cet acide existait en effet aux taux considérables de 17 gr. 85 et de 8 gr., 4 0/00 dans le liquide ascitique. L'examen chimique du sang eût seul donné à cette hypothèse, une base solide. Mosler et Bleichrœder croient à une action directe des rayons X sur la cellule hépatique. La cirrhose est pour Bleichrœder secondaire à la splénomégalie et d'origine portale.

De ces faits encore, il convient de rapprocher l'augmentation du pourcentage des mastzellen notée par Rubinato.

CHAPITRE VI

HÉMATOLOGIE DES CIRRHOSES BILIAIRES

Dans le présent chapitre, nous nous proposons d'établir en premier lieu les caractères hématologiques propres à la cirrhose biliaire hypertrophique de Hanot et de fixer ensuite ceux qui semblent différencier les autres types anatomiques ou cliniques de cirrhose biliaire (cirrhoses biliaires hypersplénomégaliques, cirrhoses anictériques, cirrhoses lithiasiques, cirrhoses paludéennes, cirrhoses syphilitiques, cirrhoses avec cancer). Comme pour les cirrhoses veineuses nous étudierons aussi l'hématologie des cas, d'ailleurs rares, de cirrhoses biliaires avec ictère hémolytique ou avec leucémie.

A. Etude du sang dans les cirrhoses biliaires.

Observations (résumées).

Obs. LXII. — *C. hyp. biliaire avec anémie grave* (Hayem, 1889). *Hypoglobulie, hyperchromémie, leucocytose.* F..., 42 ans, journalier. Ethylique. Melœna depuis six à huit mois (sang pur ou marc de café). Début de la cirrhose depuis trois mois : douleurs sourdes dans l'hypochondre droit. Gros foie. Grosse rate. Ascite. Fièvre légère. Selles incomplètement décolorées.

3 janvier 1881. Sang : nombreux hématoblastes. Pas de réticulum

fibrineux visible. La viscosité des globules rouges semble augmentée. Les piles hématiques sont peu volumineuses, les mers plasmatiques très étendues contiennent beaucoup de globules blancs.

9 janvier 1885. GR : 1.599.000 V. glob. : 1,27 R. glob. : 2.031.092.

Le sang présente les mêmes caractères. La coagulation de la fibrine se fait lentement (au bout de 18 minutes par une température de 16°). On aperçoit autour des amas d'hématoblastes de très nombreuses et très fines fibrilles. La viscosité des globules est douteuse.

11 janvier. GR : 1.884.800 V glob. : 1,39 Rich. glob. : 2.619.872 GB : 21 803.

Sang sec : globules géants. Pas de globules rouges à noyau.

12 janvier. GR : 1.798.000 V. glob. : 1,46 Rich. glob. : 2.625.080 GB : 18.082.

13 janvier. Aggravation de l'état général et des divers symptômes.

15 janvier. Les urines ont oscillé depuis l'entrée du malade entre 250 et 750 c^3 (rouge foncé ; — acides ; — urée : 4 gr. 29 ; — pigment rouge brun et urobiline, — pas de bilirubine).

GR : 1.971.600 V. glob. : 1,40 Rich. glob. : 2.760.240 GB : 15.500.

Sérum de coloration citrine très marquée.

Les jours suivants, le sérum prend l'aspect laqué, puis une coloration très rosée.

Mort le 18 janvier. A *l'autopsie* : le foie pèse 2.700 gr. et présente les lésions classiques de la cirrhose hypertrophique biliaire. La rate pèse 2.700 gr. Reins congestionnés.

Obs. LXIII. — *Cirrhose bil. hypertrophique* (Auscher, 1893). *Leucocytose.* Malade avec ictère chronique, gros foie, grosse rate, sans ascite. 20.000 GB.

Autopsie. — Foie : 5025 gr. Lésions typiques de cirrhose biliaire. Rate : 2.150 gr. Nombreux ganglions.

Obs. LXIV. — *C. hyp. avec ictère chronique* (Auché, 1897). *Leucocytose.* Le malade, atteint de cirrhose de Hanot (vérifiée à l'autopsie) mourut d'ictère grave. GB : 14.531, et un mois et demi plus tard GB : 17.848.

Obs. LXV. — *C. hyp. biliaire à début splénique avec adénomégalie* (Landrieux et Milian, 1900). *Anémie légère. Leucocytose discrète.* G. L., 22 ans, garçon livreur. Depuis octobre 1898 : augmentation du volume du ventre, douleurs et crampes dans l'hypochondre droit.

Pensant à une splénomégalie palustre, Tuffier pratique l'angiotripsie de l'artère splénique.

En juin 1899 : ictère foncé, sérum bilieux, urines choluriques et presque noires, selles très colorées. Rate volumineuse. Foie gros, dur, lisse et indolore. Crises coliques, mais siégeant à gauche, au niveau de la rate. Par périodes : oligurie avec abattement.

Sang : GR : 4.172.000 GB : 9.628. Absence de rétraction de caillot.

9 novembre 1899 (Chauffard). Urines : un litre, alcalines, - D : 1.014, Acide urique : 0,19. Chlorures : 8,19. Phosphates 1,09. Ni indican, ni urobiline, ni mélanine. Pigments et résines biliaires. Glycosurie alimentaire négative. Glaucurie intermittente.

Sang : GR : 3.100.000 Hgb. : 70 GB : 8.029.

15 novembre. Sang : GR : 3.906.000 Hgb : 80 GB : 6.797 PN : 80 L : 10 Mon. : 9 PE : 1.

11 décembre. Sang : GR : 3.503.000 Hgb. : 60 G B : 12.825.

Hématémèses. Mort le 25 février 1900.

Autopsie. 500 gr. environ de liquide ascitique biliaire.

Foie : 2070 gr Cirrhose portobiliaire revêtant de préférence le type annulaire. Cellules chargées de pigments biliaires. Vésicule épaissie.

Rate : 1900 gr. Sclérose réticulaire très accusée. Nombreux infarctus nécrosés. Anévrysme de l'artère splénique (angioptripsie.)

Ganglions : gros et scléreux. Riches en pigment non ferrugineux et en gros mononucléaires.

Sang : pas de coagulation post-mortem.

Obs. LXVI. — *Cirrh. hyp. biliaire* (Milian, 1900). B..., 23 ans. Gastro-entérite à 17 ans, revenant par périodes jusqu'à 21 ans, époque à laquelle fut constaté l'ictère. A 22 ans (janvier 1900) : cirrh. hyp. biliaire typique avec accès fébriles intermittents.

2 janvier 1900 — Sang — GR : 2.684.000 GB : 9.724 PN : 89, puis 86. L : 6, puis 8 G M : 5, puis 6.

7 mars 1900. GR : 4.092.000 GB : 5.270 PN : 81 L : 7 GM : 10 PE : 1 F. de transition : 1.

21 octobre 1900. Ictère très foncé. Hypothermie (35°4). Hypo-

tension. GR : 4.588.000 GB : 10.850 PN : 79,05 L : 9,88 GM : 10,97. Coagulation sur lame en 30 minutes.

Obs. LXVII. — *Cirrhose hypert. biliaire* (Milian, 1900). *Anémie Leucocytose. Troubles de la coagulation.* K..., 35 ans Malade depuis 1898. Gros foie. grosse rate. Accès fébriles.

7 novembre 1900. Pas de signes d'insuffisance hépatique. Le sang s'écoule avec une très grande facilité. Il est très fluide. L'hémorragie par piqûre du doigt se prolonge bien au-delà du temps nécessaire à l'examen complet.

Sur lame : la goutte obtenue, grumeleuse, coagule en 38 minutes.

En éprouvette : retard considérable de la coagulation. Séparation spontanée du plasma et du cruor. Rétraction positive du caillot bicolore. Sérum limpide et citrin (R. de Gmelin).

GR : 2.201.000 GB : 12.710 PN : 69 L : 2 GM : 29.

8 février 1901. — Le sang s'écoule très facilement et ne s'arrête que par compression, après une récolte abondante. La coagulation sur lame se fait en 45 minutes. En éprouvette : séparation spontanée du plasma et du cruor, coagulation très retardée (positive en 45 minutes). Pas de rétraction du caillot.

GR : 2.548.510 V. Glob. : 0,8 GR. globul : 2.216.306 GB : 16.523.

29 mai 1901. — Etat général bien meilleur. Ictère moindre. L'hypertrophie de la rate paraît prendre le pas sur celle du foie. Tension artérielle : 17.5. Epistaxis repétées et abondantes il y a quelques jours.

Par piqûre du doigt, le sang coule facilement au début, mais s'arrête bientôt. (Durée de l'hémorragie : 1 minute, 30 sec.). Nombre de gouttes obtenues : VIII.

Coagulation sur lame : I^e^ goutte en 15'30" ; VIII^e^ goutte en 14'

Gouttes pressées : I^e^ goutte en 5'30" ; II^e^ goutte en 5'30" ; III^e^ et IV^e^ en 6'.

Coagulation en éprouvette : à un autre doigt on obtient spontanément IX gouttes, se coagulant rapidement, en donnant un sérum peu abondant.

GR : 3.273.000 GB : 6.448 PN : 76 L : 16 GM : 13 PE : 1 F. de transition : 2 Nsp : 2.

Obs. LXVIII. — *Ostéoarthropathie et cirrhose hypertrophique biliaire* (Parmentier et Castaigne, 1901). *Anémie.* Marq... Paul, 23 ans Début de la maladie à 17 ans : troubles gastro-intestinaux, épistaxis abondantes et répétées, tuméfaction de l'hypochondre droit. A 20 ans : ictère. Depuis plusieurs années, douleurs avec gonflements articulaires (cous-de-pied, poignets, genoux).

19 juillet 1900. – Ictère très marqué. Urines et sérum donnent les réactions de Gmelin et de Pettenkoffer. Pas de bradycardie. Gros foie (25 cm.). Grosse rate (15 cm./11). Peu de troubles gastriques. Selles décolorées. Pas de glaucurie intermittente. Poussées fébriles. Pas d'infantilisme.

Déformations articulaires s'accroissant à chaque poussée rhumatismale aiguë. Aspect hippocratique des doigts et des orteils. Peu de lésions osseuses.

25 juillet. – Urines. — Urée : 28 gr. (en 24 heures). Glycosurie alimentaire, glaucurie intermittente, indicanurie et urobilinurie sont également négatives. Pas d'insuffisance hépatique.

26 juillet. – Sang : GR : 3.280.000 Rich. glob. : 2.800.000 GB : 8.300 PN : 72 L : 26 PE : 2.

12 août. Amélioration. Foie et rate ont diminué. Pas d'insuffisance hépatique.

GR : 2.900.000 Rich. glob. 2.700.000 GB : 8.050 PN : 75 L : 22 PE : 3.

Obs. LXIX. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet, 1902). *Anémie.* Marie L..., 25 ans. Mère morte tuberculeuse. Cholémique elle-même dès son jeune âge.

Début de la maladie il y a 11 ans : ictère progressif, prurit. A l'examen, selles mastic, recolorées par intervalles. Urines bilieuses (R. de Gmelin et de Haycraft). Foie (20 cm.) et rate (17 cm.) volumineux. Pas d'ascite. Légère circulation collatérale. Céphalée. Somnolences. Prurit. Par moments, poussées douloureuses articulaires.

Urines : 1800 à 2.000 gr. Urée : 25 gr. Ni sucre, ni indican. R. de Haycraft très marquée à l'entrée. Glycosurie alimentaire à peine positive. Pas de glaucurie intermittente. Hypotoxicité (coefficient urotoxique de 0.156 à 0.330). Opsiurie.

Sang (27 juillet 1901) : GR : 4.355.500 V. glob : 0,70 Rich. glob : 3.035.000 GB : 7.930 PN : 70,89 L : 12,98 Mono : 10 PE : 6.12.

Sérum riche en pigments biliaires.

Fièvre constante à paroxysmes vespéraux.

En octobre : le foie mesure 24 cm.; la rate 23. Le 10 octobre on a : GR : 3.336.500 V. globl : 0,73 Rich. globul : 2.450.000 GB : 9.500 PN : 73.75 L : 11.75 Mon. : 9.50 PE : 5.

L'hémoculture, pratiquée à 2 reprises avec le sang retiré par ponction du foie, reste négative (une seule fois ont poussé des staphylocoques dus à une contamination accidentelle).

En janvier 1902, le foie et la rate mesurent 25 et 27 cm.

Obs. LXX. — *Cirrhose hypertrophique biliaire* (Lereboullet, 1902). *Anémie. Leucocytose.* M. X. ., 53 ans. Antécédents hépatiques familiaux. Fièvre assez continue, mais irrégulière, avec rémissions temporaires. — Ictère depuis 4 ans, accusé et constant depuis 1 an. Hématémèses, épistaxis, hémorragies gingivales.

En juin 1900 : Subictère. Xanthélasma. Prurit. Engorgements ganglionnaires. Pas d'ascite. Foie et rate volumineux. Selles peu colorées, mastic parfois.

Urines : urobiline et pigment rouge brun. Bilirubine inconstante. Acides biliaires. Urée variable. Glycosurie alimentaire, positive le 18 juillet.

Sang (17 juillet) : GR : 3.472.000 V. gl. : 0,88 R. gl. : 3.047.421 GB : 11.780 PN : 73,25 Mon. : 24,96 PE : 1,79.

Le sérum donne la réaction de Gmelin et efface la moitié droite du spectre. Urobilinémie. Poussées fébriles presque journalières, surtout vespérales.

Dans la suite (décembre 1901), amélioration : ictère moindre, fièvre presque nulle, foie et rate toujours volumineux. Coagulation plasmatique typique du sang avec exsudation d'une faible quantité d'un sérum bilieux. Mort par pneumonie quelques semaines plus tard.

Obs. LXXI. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet, 1902). *Anémie.* P..., 49 ans, paveur. Ethylisme. Typhoïde à 25 ans. Depuis 8 ans : ictère avec fièvre intermittente.

Mai 1900 : Ictère assez intense. Prurit. Pas d'ascite. Foie et rate volumineux.

Urines : 1.200 c^3. R. de Gmelin. Urée : 19 gr. 24. Glycosurie alimentaire incomplète.

Dans la suite : anthrax. — Deux hématémèses avec mélœna.

Décembre 1901 . — Circulation collatérale assez marquée.

Urines : Taux variable. Urée également variable. R. de Gmelin et de Haycraft. Indican. Urobiline. Pas de sucre. Pas d'opsiurie typique.

Janvier 1902. — Sang : GR : 3.565.000 V. glob. : 0,63 Rich. glob. : 2.250.000 GB : 7.440.

Légères poussées fébriles vespérales.

Obs. LXXII. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet, 1902). *Anémie légère.* Sp. J... 51 ans, journalier. Antécédents ictériques familiaux. Ethylisme modéré. A eu à plusieurs reprises des maux perforants et des pneumonies. Ictère depuis 6 ans environ.

Juillet 1900.— Plusieurs maux perforants plantaires. Ictère. Doigts hippocratiques. Ascite peu abondante Foie et rate hypertrophiés.

Urines : abondantes. Bilirubine par intervalles. Peu d'urobiline. Indicanurie. Ni sucre, ni albumine. Glycosurie alimentaire faiblement positive.

8 août. Sang : GR : 4.332.150 V. gl. : 0,88 R. gl. : 3.833.300 GB : 7.440 PN : 74,44 Mon. : 24 PE : 1,56.

Le sérum donne la réaction de Gmelin.

Obs. LXXIII. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet, 1902). *Anémie sans leucocytose.* M. X..., 58 ans, Antécédents hépatiques familiaux. Ictère à 23 ans. Prurit depuis l'enfance. Diabète déjà en 1894. En juillet 1900 : cirrhose biliaire caractérisée, dont le début apparent remonte à mars, mais dont le début réel est très ancien.

Septembre 1900. — Somnolences. Prurit. Rhumatisme biliaire chronique des genoux et des coudes. Epistaxis fréquentes. Foie et rate volumineux. Selles normales. Taches pigmentaires multiples.

Urines : hautes en couleur, riches en pigments biliaires et en urobiline. Peu d'indican. Hypoazoturie (8 gr. 86). Glycosurie alimentaire négative.

Sang : — GR : 3.694.166 V. glob. : 0,95 Rich. glob. : 3.509.210 GB : 5.735.

Le sérum donne la R. de Gmelin.

Mort en juillet 1901.

Obs LXXIV. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet, 1902). *Anémie sans leucocytose*. M. X..., 48 ans. Antécédents hépatiques familiaux. Ictère chronique très ancien.

A l'examen — malade d'aspect robuste. Subictère. Pas d'ascite. Rate et foie volumineux. Somnolences. Selles plutôt surcolorés.

Urines — 1 l. environ — Pigments biliaires. Pas d'urobiline. Traces d'indican. Pas de glycosurie spontanée ni alimentaire. Hypotoxicité (coef. urotox : 0.215).

Sang (2 juillet). — GR : 3.224.000 V. gl. : 0,85 R. gl. : 2.750.000 PN : 75,29 Mon. : 20,88 PE : 3,82.

Sérum : la R. de Gmelin est nette et peu intense. Effacement de la partie droite du spectre.

Obs. LXXV. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet, 1902). *Anémie. Leucopolynucléose.* Jean A..., 49 ans. Typhoïde à 19 ans : depuis, chaque année et durant 5 à 6 ans, fièvre intermittente cédant à la quinine. Ethylisme modéré. Syphilis (?) à 34 ans. Etat général satisfaisant jusqu'à 47 ans, malgré des poussées d'urticaire avec prurit intense et somnolences digestives marquées.

L'ictère fut constaté il y a 2 ans à l'occasion d'une pneumonie. En juillet 1900, lors d'une poussée d'angiocholite avec fièvre légère, le malade est subictérique, somnolent et assoupi (l'ictère aurait diminué) ; — pas d'ascite ; — foie et rate volumineux ; — selles normales ; — emphysème pulmonaire ; — ébauche de doigts hippocratiques.

Urines : elles ont par moments contenu des pigments biliaires vrais. Pigment rouge-brun abondant. Traces d'indican et d'urobiline. Hypoazoturie (16 gr. d'urée par 24 heures). Ni albumine, ni sucre.

15 septembre : pas de fièvre. Subictère. Foie très diminué.

Urines acholuriques. Riches en pigment rouge-brun. Urée normale (22 gr. 88 par 24 h.). Pas de sucre. Traces d'albumine.

Sang : GR : 3.601 146 Val. glob. : 0,84 Rich. glob. : 3.047.421 GB : 11.129 PN : 77 Mon. : 20 PE : 3.

Le sérum donne la R. de Gmelin.

Obs. LXXVI. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet 1902). *Anémie. Leucopolynucléose.* G. Louis, 34 ans, monteur en cuivre. Cholémie familiale. Grand buveur. Paludisme au Tonkin.

Pneumonie en 1898. Il y a un an et demi : douleurs dans l'hypochondre droit, ictère, œdèmes transitoires des jambes. Depuis : prurit, somnolences surtout digestives, épistaxis fréquentes.

Le 21 avril 1900. — Ictère généralisé. Doigts hippocratiques. Pas d'ascite. Légère circulation collatérale sous-ombilicale. Rate et foie volumineux. Selles peu colorées. Congestion des bases pulmonaires.

Urines : pigments biliaires. Peu d'indican et d'urobiline. Ni sucre, ni albumine.

Sang GR : 2.965.640 Val. glob : 0,63 Rich. glob : 1.887.852 GB : 11.470 PN : 80,61 Mon. : 16,12 PE : 3,27.

Sérum R. de Gmelin : Effacement de la partie droite du spectre.

Quelques jours après : Urines 1800 c^3. Traces de sucre. Urée : 43 gr 11. Chlorures : 11 gr 7 (par 24 heures).

Obs. LXXVII. — *Cirrhose biliaire hypertrophique* (Lereboullet 1902). Il s'agit d'un malade chez lequel la cirrhose évolua durant plus de 7 ans. Erysipèles multiples.

Sang (examiné en dehors de toute période fébrile). GR : 5.000.000 GB : 7000.

Mort par ictère grave. A *l'autopsie* : foie légèrement atrophié ; lithiase vésiculaire, splénomégalie marquée. Au microscope : cirrhose biliaire typique.

Obs. LXXVIII. — *Cirrhose biliaire hypertrophique et glycosurie* (Sabrazès et Cauvin, 1904). *Anémie. Lymphocytose.* F..., 43 ans, charpentier. Ethylique. Malade depuis 6 mois : teint terreux, ictère, gros foie, grosse rate douloureuse.

Sang GR : 3.706.800 Val. glob. : 1,1 Hgb. : 84 GB. 8.050 Rap. glob : 1|406 PN : 45 L : 38 ; Mono : 10 PE : 3,9 PB : 0,7 F de transition : 1,4.

Le sang se coagule en 7 minutes. Le caillot se rétracte bien. La piqûre saigne facilement. Quelques polychromatophiles. Pas d'hématies à granulations basophiles, ni à noyaux, ni à granulations iodophiles.

Obs. LXXIX. — *Cirrhose biliaire*, (Rubinato, 1907). *Anémie. Leucocytose. Mastzellen. Résistance globulaire normale.* Raphaël G.

1er examen : GR : 3.658.000 Hgb. : 80 GB : 13 020 PN : 80,74 L 3,21 MM : 8,49 GM : 5,35 PE : 0,28 PB : 0,28 F. en dest. : 1,60.

Rés. glob. : H_1 : 0,46 H_2 : 0,40 H_3 : 0,36 alcalinité : 0,108 D : 1046 ; plaquettes rares.

2me examen : GR : 3.344 000 Hgb. : 80 GB : 16.740 PN : 69,81 L : 5,72 MM : 10,31 GM : 5,34 PE : 0,88 PB : 3,14 F. de pas. : 1,4 F. en destruction : 3,62.

Obs. LXXX. — *Cirrhose biliaire de Hanot.* (Rubinato, 1907). *Polynucléose. Mastzellen. Hyporésistance.* Elide F. .

GR : 4.092.000 Hgb. : 75 GB : 7440 PN : 82,51 L : 3,82 MM : 3,82 GM : 2,18 PB : 2,62 Myéloc. : 0,55 F. en destr. : 6,11 plaquettes peu nombreuses.

Résist. glob. : H_1 : 0,50 H_2 : 0,38 H_3 : 0,34 Alcalinité : 0,108 D : 1049.

Obs. LXXXI — *Hépatite chronique hypertrophique avec ictère* (Messedaglia, 1908). *Anémie.* V. G.., cultivateur, 27 ans. Ictère depuis 3 ans. Pas d'ascite. Gros foie, grosse rate. Selles colorées.

Sang — GR : 3.400 000 (un peu pâles, mais de formes et diamètres normaux). GB : 2 ou 3 par champ Hgb. : 65.

Urines : 1.350 c^3. Troubles. Malaga. Acides. D : 1.018. Ni sucre, ni albumine. Pigments biliaires abondants. Urobiline. Traces d'indican. Urée ; 26 gr. 87. Au microscope : cellules rénales et vésicales, cylindres bilieux.

Obs. LXXXII. — *Cirrhose de Hanot* (Mlle Lawœse, 1909). *Anémie sans leucocytose.* Enfant de 14 ans. Ictère généralisé. Hémorragies sous-cutanées. Gros foie, grosse rate. Pas d'ascite. Selles colorées. Urines bilieuses. Hypoazoturie (16 gr. 5). Glycosurie alimentaire positive. Matité des sommets avec rudesse respiratoire. Adénopathie trachéobronchique. Intradermoréaction à la tuberculine négative.

Sang : GR ; 3.810.000 Hgb : de 45 à 60 GB : de 4.000 à 7.000 R. de Wassermann douteuse.

Obs. LXXXIII. — *Cirrhose biliaire familiale* (Olmer et Payan). *Anémie. Leucocytose. Résistance globulaire normale.* Di L... Louis, chaudronnier, 23 ans, né à Marseille, entre à l'hôpital de la Con-

ception le 30 mai 1912. Son père est mort à 56 ans des suites d'une affection gastro-intestinale qui dura 14 mois environ. Sa mère est bien portante. Il a perdu 2 frères : l'un est mort à 2 ans du croup, l'autre a succombé à 11 mois avec des convulsions. Deux de ses sœurs sont également mortes en bas-âge ; l'une à 2 et l'autre à 7 mois. Il a encore 4 frères très bien portants et une sœur qui est l'objet de l'observation suivante.

Antécédents personnels. — Dans son jeune âge, on note du rachitisme. Nourri au sein maternel, l'enfant n'a commencé à marcher qu'à l'âge de 4 ou 5 ans A 10 ans, il fut atteint d'une affection aiguë fébrile, avec céphalée, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, affection dont il ne peut préciser la nature. De 15 à 18 ans, il manipule, comme ouvrier, des peintures sous-marines à base de minium. A 17 ans, rhumatisme articulaire qui dura 3 mois. A 19 ans, blennorrhagie et chancre : celui-ci fut unique, accompagné d'adénopathie inguinale bilatérale suppurée. Il n'apparut dans la suite aucune manifestation secondaire ou tertiaire de syphilis. La réaction de Wassermann est actuellement négative. Ajourné d'abord à 21 ans, Di L. fut à 22 ans exempté du service militaire pour l'affection qui l'amène à l'hôpital, On ne retrouve chez lui, ni paludisme, ni dysenterie, ni alcoolisme marqué.

Depuis 2 ans est apparue une teinte ictérique des téguments qui est allée en augmentant : troubles gastro-intestinaux, urines et selles hypercolorées. Par moments, poussées fébriles avec accroissement de l'ictère, décoloration des matières, douleurs dans les hypochondres. Amaigrissement.

A l'examen ; l'état général est relativement conservé. Pas d'infantilisme. Ictère franc et généralisé. Le foie volumineux, lisse, dur, régulier et douloureux descend jusqu'au niveau de la ligne ombilicale. La rate mesure environ 19 centimètres de longueur, elle est lisse et dure. Pas d'adénopathies marquées. Cœur et poumons normaux. Les selles sont très colorées de même que les urines. Celles-ci, riches en pigments biliaires et en urée, ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Examen du sang (1er juin 1912). — GR : 3.221.800 GB : 16.120 PN : 58,1 PE : 0,4 L : 37,2 GM : 2,7 My. N : 0,4 My. B : 0,2 Hém. nucl : 0,8. P. 100 GB. Pas d'hématies granuleuses.

Nombreux amas d'hématoblastes. Sérum riche en pigments biliaires (Azo^3H).

Rés. glob. (hém. déplasmatisées) : H_1 : 0,46 ; H_2 : 0,38 : H_3 : 0,30.

Pas d'auto, ni d'iso-agglutination.

Le sérum du malade hémolyse à la température de 37° et en demi-heure la presque totalité des hématies normales, mises en sa présence au taux de 1 partie de globules pour 10 de sérum. Les hématies non dissoutes sont agglutinées.

Vers la fin de l'année 1912, le malade, opéré pour phimosis, a bien supporté l'intervention. Mais il est actuellement amaigri et se cachectise.

Obs. LXXXIV. *Cirrhose biliaire familiale* (Olmer et Payan). — *Leucocytose. Résistance globulaire normale.* Di L. A..., 25 ans, sœur du précédent, est employée comme journalière depuis l'âge de 15 ans. Née à terme et nourrie au sein maternel jusqu'à l'âge de 9 mois, elle n'a pas eu de rachitisme. Coqueluche à 2 ou 3 ans. A 6 ans, elle se fait dans une chute une fracture de cuisse. Réglée depuis 11 ans, elle est toujours bien réglée, mais a des pertes blanches entre ses périodes menstruelles. Elle a eu à 17 ans un enfant actuellement bien portant. Aucune intoxication, aucune maladie infectieuse.

La maladie actuelle aurait débuté il y 3 ans par de l'ictère avec surcoloration des urines, décoloration des matières, état pyrétique (sueurs nocturnes, frissons) et douleurs au creux épigastrique. Depuis, l'ictère est sujet à des variations d'intensité mais n'a jamais disparu : c'est ainsi qu'il fonce aux approches des règles, accompagné alors d'élévation thermique, d'hypercoloration des urines et de coloration légère des matières.

La malade présente par intervalles de la boulimie. Elle n'accuse aucun trouble gastro-intestinal. Elle n'a pas maigri, elle n'a point perdu ses forces, ni cessé de travailler. Il y a un an, elle a eu quelques épistaxis.

Di L .. A. présente actuellement (8 juin 1912) une teinte ictérique franche des conjonctives et des diverses muqueuses. Sa peau est également teintée, surtout au visage et sur la poitrine. La rate est mate à la percussion sur une hauteur de 10 cm. et déborde les fausses côtes de trois travers de doigt. Son foie mesure, sur la ligne axillaire, 25 cm. il est dur, lisse et régulier. Pas d'adénopa-

thies dans les aînes, les aisselles, ni la nuque. L'état général de la malade est satisfaisant. Pas d'infantilisme. Aucune malformation des extrémités, ni du squelette. Bonne dentition. Corps thyroïde un peu gros. Au cœur : souffle systolique de la pointe. Aux poumons : signes d'induration du sommet droit : submatité ; exagération des vibrations et de la transsonnance, respiration rude et soufflante.

Examen du sang (9 juin 1912) : GR : 4.798.000 GB : 10.350 PN : 51 PE : 3,3 L : 35,3 GM : 7,6 My. N : 1,6 My. B : 0,3 My. E : 0,3 H. nuclées : 0,3. Les hématies granuleuses existent, mais sont rares.

Résist. glob. (hém. déplasmatisées) : H_1 : 0,46 H_2 : 0,40 H_3 : 0,30.

Durée de l'hémolyse : 0,16.

Le sérum est riche en pigments biliaires. L'auto-agglutination des hématies est négative. Le sérum de la malade (X gouttes) hémolyse les globules normaux (I goutte) après demi-heure de séjour à l'étuve de 37°. L'épreuve de Donath et Landsteiner est négative.

Obs. LXXXV. — *Cirrhose biliaire hyspersplénomégalique de l'enfance* (Taylor 1895). James W .., 12 ans. Scarlatine à 8 ans 1/2. Peu après ictère, douleurs dans le côté gauche de l'abdomen. Malade très petit. Foie et rate surtout volumineux. Ni ascite ni adénopathie, cholurie.

7 février 1896. Hgb. : Normale. Pas de leucocytose.

27 février. Hgb. : 90. Pas de leucocytose.

En avril : l'ictère a diminué ; les selles sont normalement colorées.

Obs. LXXXVI. — *Cirrhose biliaire hyperspénomégalique de l'enfance* (Gilbert et Fournier, 1895). Pierre C..., 10 ans. Début, il y a 7 ou 8 ans par des troubles gastro-intestinaux. Arrêt de la croissance. Ictère. Gros foie (17 cm.), rate énorme (21 cm./10), urines peu abondantes et bilieuse. Les globules sanguins, rouges et blancs, sont de nombres et qualités normaux.

Obs. LXXXVII. — *Cirrhose biliaire* (Auché 1897) *Leucocytose.* F... C .., 24 ans. Antécédents héréditaires (mère) et personnels (adénite, lupus) tuberculeux ; typhoïde grave en 1889 ; éthylisme. Malade depuis 15 mois : ictère ; troubles digestifs ; gros foie (17 cm)

rate volumineuse (20 cm.). Dans les urines : pigments biliaires et urobiline ; 32 gr. 625 d'urée par 24 heures.

Sang : GB : 15 120 (lors d'une période d'accroissement de l'ictère.)

Obs. LXXXVIII. — *Sclérose hépatopancréatique hypertrophique avec hypersplénomégalie* (Guillain 1900). Femme de 52 ans. Ictère marqué ; hypertrophie modérée du foie, considérable de la rate (33 cm /26). Urines bilieuses, selles colorées, déformations des doigts.

Malade depuis six mois : l'ictère, survenu assez brusquement a toujours persisté, avec périodes d'augmentation et de diminution. Crises hépatiques et spléniques par intermittences.

Urines : glycosurie alimentaire faiblement positive, — urobiline, — indican, — urée (23 gr. 30), — glaucurie intermittente.

Sang : GR : 4.500.000, GB : 9000, PN : 82, Mon : 17, PE : 1, Hém. nucléées : 0.

5 juin. La malade a durant 8 jours présenté de la fièvre avec état typhique et douleurs spléniques.

GB : 3000 1er examen : PN : 55 Mon. : 43 PE : 2.
2e examen : PN : 64 Mon. : 35 PE : 1.

Sérum laqué. Sérodiagnostic de Widal négatif.

Hématémèses et épistaxis abondantes, ictère grave, coma et mort.

Autopsie : foie : 2150 gr., légèrement granuleux. Cirrhose porto-biliaire. Néocanalicules nombreux. Altérations cellulaires profondes.

Rate : 1900 gr., sclérose capsulaire se poursuivant en diminuant d'intensité et de densité dans l'intérieur du parenchyme, dans les corpuscules et vers la pulpe.

Pancréas : 170 gr., sclérose diffuse.

Obs. LXXXIX. — *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique* (Lereboullet, 1902). *Anémie*. R... P..., 45 ans, journalier, Antécédents hépatiques familiaux. Ethylisme. Début indéterminé de la cirrhose : depuis 1897, douleurs dans les lombes, les hypochondres et l'épigastre ; teint plus jaunâtre des téguments ; épistaxis. Erysipèle en 1898.

27 mai 1899. — Pas d'ascite Ebauche de doigts hippocratiques Ictère léger ; foie volumineux (17 cm.) surtout dans son lobe gauche ; rate énorme (31 cm.). Selles colorées. Urines bilieuses ; glycosurie alimentaire négative. Etat subfébrile. Epistaxis

4 juin — Le sang, retiré par ponction de la rate et du foie, donne sur milieu anaérobie une culture de coli-bacilles très bien caractérisés et de virulence très atténuée pour le lapin et le cobaye.

5 juin — Sang. GR : 3131000 Rich. glob. : 3800000 GB : 7500 PN : 70 Mon. : 25-PE : 3.

Du 19 au 26 juin : érysipèle facial, suivi d'amélioration avec diminution du foie (15 cm) et de la rate (26 cm).

30 juin — Sang : GR 4.216.000 Rich. glob. : 3900000 GB : 8200 PN : 78 Mon. : 21 PE : 1.

15 novembre — Sang : GR : 2.976.000 Rich. glob. : 3 400.000 GB : 8600 PN : 70 Mon. : 28 PE : 2.

17 novembre — Foie et rate ont conservé leurs dimensions. Subictère.

Urines : 2700 c^3 — Urée 20 gr. 736 — Chlorures 4 gr. 131 — Pigments biliaires normaux et anormaux — Ni albumine, ni sucre, ni indican. Fièvre irrégulière, abattement, crises de narcolepsie.

Fin décembre. — Otite moyenne subaiguë bilatérale.

Du 18 au 25 janvier 1900 : pneumonie de la base gauche.

27 janvier — Foie : 15 cm,5. Rate : 28 cm /22. Pas d'insuffisance hépatique.

15 mai — Sang : GR : 3.900.187 V. glob. : 0,78 Rich. glob. : 3.047.466 GB : 5.552 PN : 67,61 Mon. : 31,30 PE : 1,99. Pigments biliaires abondants dans le sérum.

Du 20 au 25 mai : érysipèle facial.

26 mai — Sang : GR : 4.739.000 V. glob. : 0,70 Rich. globul. : 3.324.447 GB : 8.525 PN : 75 Mon. : 21,97 PE : 3,03. Pigments biliaires abondants dans le sérum.

Le 16 et le 17 juillet : violentes hémorragies gastro-intestinales. La rate diminue de volume et regagne le rebord costal. Le taux de l'urée se maintient dans ces derniers jours entre 15 et 20 gr. Inversion du rythme colorant des urines ; opsiurie incomplète ; toxicité urinaire variable (le coefficient urotoxique varie entre 0,563 et 0,172).

18 juillet — Mort en hypothermie.

Autopsie : petites ulcérations gastro-intestinales. Quelques tubercules crétacés au sommet du poumon gauche dont la base est légèrement congestionnée.

Rate : 920 gr., rouge vif, non diffluente. Hypertrophie congestive de la pulpe, due surtout aux petits et moyens mononucléaires. Nom-

breux macrophages remplis de pigments. Corpuscules de Malpighi peu lésés.

Foie : 2.200 gram. Hypertrophié surtout dans son lobe gauche. Mammelonné et chagriné. Lésions typiques de cirrhose biliaire avec hypertrophie parenchymateuse du lobe gauche. Foie et rate sont stériles (examens directs, cultures).

Obs. XC. — *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique* (Lereboullet, 1902). M^me^ X..., 38 ans. Typhoïde à 21 ans. Coliques hépatiques à 24 ans. La maladie actuelle a débuté, il y a 5 ans, au cours d'une grossesse Depuis, malgré un étatgénéral satisfaisant : ictère variable, douleurs articulaires.

14 mai 1900. — Ictère assez foncé. Prurit intense. Gros foie (20 centimètres). Rate volumineuse (29 centim.), peu douloureuse. Pas d'ascite. Selles de coloration variable, parfois légèrement sanglantes. Somnolences. Troubles trophiques des doigts. Règles irrégulières et retardées.

Urines : de 1500 à 2500 c^3^ environ. Urée normale ou légèrement diminuée. Pigments biliaires. Pas d'indican. Pas de glycosurie alimentaire. Hypotoxicité urinaire.

15 mai. Sang : GR : 4.141.600 Val. glob. : 0,66 Rich. glob. : 2.770.382 HB : 7.440 PN : 73,13 Mon : 25,62 PE : 1,25.

Sérum : R. de Gmelin et effacement de la partie droite du spectre. A maintes reprises, intermittences de coloration analogues à celles des urines (sérum beaucoup moins coloré à jeun que quelques heures après le repas de midi).

3 juin. — Sang : GB : 5.477.800 V. glob. : 0,55 Rich. glob. : 3.047.421 GB : 6.458 PN : 77,07 Mon : 22,22 PE : 0,71.

En juillet 1901, après être restée longtemps dans un état sensiblement stationnaire avec poussées fébriles, la malade est prise de vomissements. Puis hématémèses, violentes douleurs abdominales et mort le 26 juillet.

Obs. XCI. — *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique* (Lereboullet, 1902). *Anémie sans leucocytose*. Caroline K..., 22 ans. Père tuberculeux. Typhoïde à 10 ans. Epistaxis et gingivorrhagies depuis l'âge de 12 ans. A 16 ans : : purpura et albuminurie. A 19 ans : gros foie, grosse rate, teinte jaune pâle — mais non ictérique — des téguments. Depuis mai 1900 : ictère vrai, sans fièvre ni prurit.

9 octobre 1901.— Infantilisme. Ictère. Foie gros. Rate énorme (de 34 à 35 cm/25). Pas d'ascite. Légère circulation collatérale. Rythme mitral Congestion des bases pulmonaires. Selles tantôt jaunes, tantôt blanches. Opsiurie avec glycosurie alimentaire. Dans les urines : pigments biliaires abondants, urobiline, peu d'indican, peu d'urée (20 gram. et moins). Le coefficient azoturique est de 0,80 environ. Pas de glaucurie intermittente. Hypotoxicité urinaire (le coefficient urotoxique varie de 0,284 à 0,315). Elimination moléculaire sensiblement normale.

L'examen du sang a donné à deux reprises des résultats sensiblement analogues.

26 octobre.— Sang : GR : 3.493.000 V. glob. : 0,92 Rich. glob.: 3.225.000 GB : 4.900 PN : 59 L. : 19,67 Mon. : 18,33 PE : 3. Le sérum est très riche en pigments biliaires.

En janvier 1902 ; amélioration (opothérapie hépatique).

Obs XCII.— *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique* (Lereboullet, 1902). Geneviève L..., Antécédents hépatiques familiaux. Typhoïde grave à 18 ans. Début vraisemblablement très ancien. Tumeur de l'hypochondre gauche déjà il y a 3 ans. Teint jaune depuis au moins 5 à 7 ans. Prurit. Urticaire. Douleurs gastriques. Parfois somnolences digestives. Pas d'hémorragies. Douleurs articulaires récentes. Léger mouvement fébrile.

7 mai 1901.— Teint jaune, sans ictère vrai. Foie : 14 centim. Rate : 30 centim./18.

8 mai. — Urines : acholuriques. Urobiline et pigment rouge brun. Urée : 20 gram. environ. Glycosurie alimentaire à peu près négative. Elimination polycyclique du bleu. Inversion du rythme colorant. Opsiurie.

11 mai. — Sang : GR : 4.442.300 V. glob. : 0.68 Rich. glob. : 3.047 420 GB : 5.270.

Sérum bilieux, jaune verdâtre (R. de Gmelin).

Obs. XCIII. — *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique* (Léopold Levi *in* Lereboullet, 1902). *Anémie.* R... Marie, 25 ans. Malade depuis quinze mois. Infantilisme. Foie : 16 centim. Rate 31 centim./13. Ictère. Fièvre légère Gingivorrhagies fréquentes.

Sang (Meunier) GR : 3.131.000 GB : 7 688.

Obs. XCIV. — *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique de l'enfance.* (Lereboullet, 1902). *Anémie.* Emile F..., 15 ans. A eu de 3 à 7 ans la rougeole, la scarlatine, une typhoïde grave et plus tard les oreillons. Epistaxis fréquentes. Ictère d'abord peu marqué, puis plus accusé et persistant, mais variable (début de 1899). Foie et rate grossissent. L'enfant maigrit et s'affaiblit.

16 juillet 1901 — Infantilisme. Ictère. Etat général assez satisfaisant. Légère circulation collatérale sous-ombilicale. Foie : 14 cent. Rate : 21 centim. Pas d'ascite. Selles plutôt hypocolorées.

Urines : 850 c³. Urée : 15 gram. 04. — Ni albumine, ni sucre. — R. de Gmelin. - R. de Haycraft presque nulle et très lente (pas de prurit). Ni opsiurie nette, ni glycosurie alimentaire.

21 juillet — Sang : GR : 3.240.000 Val. glob. : 0,766 Rich. Glob. : 2 493.000 PN : 64 L : 22 Mon : 12 PE : 2 Sérum : R. de Gmelin très nette.

Obs. XCV. — *Cirrhose hypersplénomégalique de l'enfance* (Lereboullet, 1902). Marguerite X..., 12 ans. Début de la maladie il y a 4 ans 1/2. Teint jaune sale, bronzé des téguments ; épistaxis, somnolences ; le ventre devient volumineux.

Il y a 8 mois environ : gros foie, grosse rate et sang normal. La malade a eu un érysipèle.

2 juin — Enfant grêle, chétive, anémiée, non ictérique. Circulation complémentaire sus-ombilicale. Foie : 9 cm. Rate : 25 cm/15.5.

Urines : 1.000 à 2.000 c³. Ni pigments biliaires vrais, ni albumine, ni glycosurie spontanée ou alimentaire.

Pigment rouge-brun. Urobiline. Urée : 20 à 30 gr.

Sang : GR : 4.815.323 Val. glob : 0,67 Rich. glob : 3.221.741 GB : 6.200.

Légère polynucléose. Sérum jaune verdâtre (R. de Gmelin. Effacement de la partie droite du spectre.

Obs. XCVI. — *Cirrhose biliaire splénomégalique* (Sabrazès et Cauvin, 1904). *Anémie. Leucopolynucléose.* Emile B..., 37 ans, charpentier. Début il y a 4 ans : douleurs sourdes et passagères dans l'hypochondre droit, vomissements, fièvre, puis ictère.

Examen : Sujet amaigri et ictérique. Pas d'ascite. Foie : 21 cm. Rate : 12 cm.

Urines : 900 gr. Uratiques. Urobiline et pigments biliaires.

Sang : GR : 3.844.000 Val. glob : 0.77 Hyb. 60 GB : 14.880 Rap. glob : 1/270.

PN : 91.1 Mon : 5.01 L : 3.8 Coagulation retardée.

Pas d'hématies polychromatophiles ni nucléées, ni à granulations basophiles.

Obs. XCVII. — *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique* (Sabrazès et Cauvin. 1904). *Anémie. Leucocytose.* Antoine R..., 26 ans, marchand forain. Début de la maladie, il y a 6 ans : Troubles digestifs et ictère qui sont allés s'accentuant. Amaigrissement. Selles décolorées.

Examen : Ictère marqué. Pas d'ascite. Gros foie. Très grosse rate (28 cm). Congestion des bases pulmonaires. Souffle extracardiaque.

Urines : 2.000 à 3.000 c³. Ni sucre, ni albumine. Pigments biliaires et indican.

Sang : GR : 3.410.000 V. glob : 0.80 Hgb : 55 GB : 11.060 Rap. glob : 1/300.

PN : 63,6 L : 27,2 Mon : 4,5 PE : 2,7 F. de trans : 1,8.

Coagulation retardée. Pas d'hématies polychromatophiles, ni à granulations basophiles.

Obs. XCVIII. — *Cirrhose biliaire hypersplénomégalique* (Ingelrans, 1905). Il s'agit d'une femme de 38 ans, malade depuis 14 ans. Ictère acholurique. GR : 3.757.000.

Obs. XCIX. — *Cirrhose biliaire chez un enfant. Infantilisme consécutif.* (Pagliano et de Luna, 1912). *Leucocytose. Hyporésistance globulaire légère* (Payan). Joseph R..., 20 ans. Pas d'antécédents héréditaires notables. Sa taille était à 12 ans de 1m28, ce qu'elle est restée. Une rougeole bénigne dans l'enfance. Pas d'éthylisme. Pas de paludisme ni de syphilis. En mai 1903 : légers troubles dyspeptiques, puis céphalée légère durant un séjour de plusieurs mois à Mondovi (Italie). En octobre, à son retour en France, ventre volumineux, foie et rate déjà volumineux, urines foncées, prurit et vraisemblablement fièvre.

Depuis, les forces diminuent ; des douleurs articulaires pénibles amenèrent la cessation de tout travail. Amaigrissement. Fièvre vraisemblablement le soir. Arrêt de la croissance.

A 16 ans : la mue de la voix ne s'était point produite. Pas de caractères sexuels secondaires. Il eut alors une poussée fébrile de 15 jours avec ictère franc, généralisé, hypercoloration des urines et décoloration des fèces. L'ictère a depuis persisté s'accroissant par périodes de 3 à 4 jours avec la coloration des urines. Santé médiocre : sueurs nocturnes, appétit conservé, diurèse moyenne ; selles régulières. Jamais de colique hépatique.

Examen : (janvier 1912). Aspect vieillot du malade. Imberbe. 1m28 de taille. Poids : 33 k. 200. Ictère généralisé. Pas de xanthélasma, mais taches hépatiques multiples, purpuriques par endroits, lichénoïdes en d'autres. Infantilisme génital. Pas de poils au pubis ni aux aisselles. Ventre gros, légèrement tendu. Circulation complémentaire sous ombilicale peu marquée. Ascite minime. Foie gros (20 cm) et lisse. Rate énorme (21 cm/22). Nombreux ganglions dans les aînes, les aisselles et le cou. Selles décolorées.

Urines : 1500 c3. Couleur Malaga foncé. Neutres D : 1.013. Traces d'albumine. Pas de sucre. Pigments biliaires abondants. Urobiline. Urée (par 24 heures) : 36 gr. 30 (régime lacté exclusif) Ni glycosurie alimentaire, ni glaucurie intermittente.

Appétit exagéré. Bonnes digestions. Gingivorrhagies légères et assez rares. Lésions tuberculeuses des sommets pulmonaires (sommet gauche surtout). Souffle systolique mitral.

Sang : GR : 5.115.000 GB : 13 400 GN : 69 L : 22 M-Mon : 5 GM : 4 PE : 0.

Résist. globul : $H_1 = 0,48$ $H_2 = 0,40$ $H_3 = 0,28$.

Autoagglutination positive. Ni anisocytose, ni poïkilocytose, ni polychromatophilie. Hém. granuleuses : 2 à 3 % environ. Pas d'auto ni d'iso-hémolysines (l'épreuve de Donath et Landsteiner est négative). Sérodiagnostics de Widal et de Wassermann également négatifs.

Les doigts ne sont pas hippocratiques. Déformation très ancienne du cou de pied gauche, due vraisemblablement à une fracture spontanée survenue dans le jeune âge. Le malade quitte l'hôpital en juin 1911. Mort dans la cachexie en novembre.

Obs. C. — *Cirrhose biliaire hypertrophique anictérique* (Lereboullet. 1902). *Anémie*. Félix V... K..., 15 ans. Il y a 3 ans 1/2 environ augmentation de la moitié supérieure de l'abdomen sans ictère apparent.

15 septembre 1900. — Somnolences digestives. Prurit. Douleurs articulaires. Hémorragies assez fréquentes et variées. Infantilisme (1m 26, 32 kg.). Teint clair légèrement cholémique. Circulation abdominale complémentaire. Foie : 14 cm. Rate : 20 cm /12 Pas d'ascite. Pas d'adénopathies appréciables.

Urines : pigment rouge-brun ; urobiline ; ni indican, ni glycose ; urée normale.

Sérum fluorescent, plus foncé que normalement. R. de Gmelin négative. Urobiline.

4 novembre 1900 : Sang : GR : 3.788.200 Val. glob. : 0,75 Rich. glob. : 2.847.700 GB : 8 130 PN : 65,67 Mon. : 29,68 PE : 4,64.

Sérum : peu teinté. Urobiline peu abondante ainsi que dans les urines.

Décembre. — Deux hématémèses abondantes. Gingivorrhagies presque quotidiennes. Anémie marquée.

Janvier 1901. — Anémie extrême. Fièvre. Foie et rate toujours gros. Teint jaune pâle. Circulation collatérale. Pas d'ascite cliniquement importante.

Congestion pulmonaire dans la suite avec œdèmes. Par paracentèse, le 18 février, on retire 1 litre 700 d'un liquide jaune-rougeâtre : légèrement sanguinolent, assez dense, il contient des pigments biliaires, quelques lymphocytes, des cellules endothéliales assez nombreuses et surtout des polynucléaires. Dyspnée progressive et mort le 19 février.

Autopsie. Pyléphlébite terminale avec thrombose des radicules de la veine porte tout le long du tractus intestinal violacé et, par places, en voie de sphacèle

Foie. Périhépatite. Dur. Cirrhose biliaire avec angiocholite manifeste et envahissement secondaire de tout l'espace porte. Cellules hépatiques non désintégrées. Moins de néocanalicules que de coutume.

Rate. 675 gr. Périsplénite. Un peu dure. Rouge. Saigne peu. Lésions congestives. Prolifération évidente des éléments propres de la pulpe (lymphocytes surtout et mononucléaires), infiltration pigmentaire modérée.

Reins : légère infiltration embryonnaire en certains points de la corticale

Varices œsophagiennes. — Pancréas : sclérose des canaux excréteurs, légère sclérose périacineuse.

Obs CI. — *Cirrhose mixte et lithiase* (Sabrazès et Cauvin : 1904). *Anémie progressive avec leucopolynucléose intense*. Femme de 30 ans, alcoolique. Ictère chronique. Fièvre rémittente (40° tous les 15 jours). Gros foie. Splénomégalie modérée. Diarrhée sans décoloration complète des fèces. Asthénie, amaigrissement. Ni ascite, ni hémorragies.

Sang : GR : 2.883.000 Hgb : 64 GB : 19.000. Coagulation retardée.

A un 2e examen : GR : 2.917.800 V. glob. : 1,1 Hémogl. : 64 GB : 19.220 Rap. glob. : 1/151 PN : 77,4 L : 16,5 Mon. : 3,7 GL : 0,7 PE : 0 F. de transition : 0,7.

Le diamètre moyen des hématies est supérieur à la normale. Ni poïkilocytes, ni microcytes, ni polychromatophiles, ni hématies à granulations basophiles, ni hématies nucléées.

Autopsie. Foie : 1250 gr. Fibreux et clouté. Ensemencé, le parenchyme laisse pousser quelques colonies de staphylocoque blanc et de colibacille. Lithiase intra-hépatique et boue biliaire dans la vésicule. Au microscope : cirrhose annulaire avec participation des voies biliaires. Morcellement des lobules par les tractus fibreux. Nodules inflammatoires à la périphérie et dans l'intérieur même des espaces de Kiernan. Nombreux néocanalicules biliaires, stéatose des cellules hépatiques. Pigment ferrugineux abondant.

Rate : 155 gr. Pulpeuse et surchargée de pigment ocre.

Sclérose rénale. Névrite parenchymateuse des nerfs périphériques des membres. Œdème des parties superficielles de l'écorce cérébrale.

Obs. CII. — *Cirrhose biliaire calculeuse* (Rubinato, 1907). *Anémie et Mastzellen*. Autopsie. Angélique B.

GR : 3.124.000 Hgb : 70 GB : 4960 PN : 76,26 L : 10,51 MM : 6,37 GM : 4 PE : 0,21 PB : 2,63 Plaquettes assez abondantes.

Obs. CIII. — *Cirrhose paludique* (Lancereaux, 1902, *in* Thèse de Géraudel). *Leucocytose*. G. électricien, 40 ans, sa mère et l'une de ses sœurs étaient paludéennes.

Paludisme à 12 ans et durant 1 an 1/2 Rechute à 33 ans (fièvre tierce pendant 1 mois 1/2). Il y a 2 ans : épistaxis assez abondantes et assez fréquentes pendant 3 ou 4 mois. Augmentation du volume

du ventre. Epistaxis durant 2 mois encore, il y a un an, et ayant repris depuis 2 mois 1/2. Le facies a un peu jauni.

A l'examen : Sujet amaigri. Teint bronzé. Sclérotiques jaunâtres. Prurit. Héméralopie. Pas de bradycardie. Radiales un peu sinueuses. Hypertension (de 19 à 20).

Pas d'ascite. Légère circulation complémentaire dans l'hypochondre droit. Foie : 24 cm. Rate : 24 cm /16. Ganglions dans les aisselles, les aînes et le cou.

Urines : rouge-brun. D : 1.020. Pigments biliaires.

23 mai. — Epistaxis. Sang : GR : ils se ramassent imédiatement en amas dans le liquide de Hayem. Dimensions et coloration à peu près normales. Formes altérées. Nombre : 4.500.000 (?) GB : 15 000 (tendance à se grouper en amas). Rap. glob. : 1/300 Val. Glob. : 0,80 Hgb : 70 Rich. glob. : 3.500.000. Pas d'hématozoaires.

Après traitement (lait, KI), le malade est amélioré (15 août).

Obs. CIV — *Cirrhose biliaire et syphilis hépatique probable* (Perrin 1908). *Légère anémie et polynucléose.*

Mme R..., ménagère, 50 ans. Malade depuis 10 à 12 mois. Hépatomégalie notable avec subictère et légère splénomégalie. Cicatrices de syphilides serpigineuses. Urines abondantes.

Sang : GR : 4.212.000 Hgb. : 90 GB : 4.800 PN : 74 Mon : 18 Gr. Mon. : 5 PE : 3.

Obs. CV — *Cirrhose biliaire avec carcinome du foie* (Rubinato, 1907). *Autopsie.* Antoinette R...

1er février 1906.— GR : 3 844.000 Hgb. : 75 GB : 9.920 PN : 72,48 L : 3,72 MM : 10,75 GM : 6,65 PE : 0,41 PB : 0,82 F. en destruction : 4,13.

Rés. globul. $H_1 = 0,48$ $H_2 = 0,40$ $H^3 = 0,30$ Alcalinité : 0,144 D : 1049. Plaquettes peu nombreuses.

15 février 1906. GR : 3 840.000 Hgb. : 70 GB : 11.760 PN : 78,03 L : 4,62 MM : 11,56 GM : 2,89 PE : 0,75 Formes de passage : 0,98 Formes en destruction : 1,44.

Hématologie de la maladie de Hanot. — Le poids spécifique du sang est légèrement abaissé chez 3 malades de Rubinato (obs. LXXIX, LXXX, CV). L'alcalinité est nota-

blement diminuée : elle varie de 0,108 à 0,144 chez les sujets précédents (C'est là un fait commun dans l'ictère en général, d'après Peiper, De Renzi et Motta).

L'hémoculture fut pratiquée chez 4 malades de Léreboullet. Chez 3 d'entre eux, elle fut positive. Elle donna chez le premier un streptocoque virulent, prenant le Gram et déterminant l'érysipèle après injection dans l'oreille du lapin. Dans le second cas poussèrent des colonies d'un diplocoque prenant le Gram, tuant la souris en 8 jours et identifié avec l'entérocoque de Thiercelin ; il était associé à un colibacille. Un colibacille se développa dans le troisième cas, après ensemencement du sang retiré par ponction du foie et de la rate (obs. LXXXIX).

Globules rouges. — Dans les 23 observations de maladie de Hanot résumées plus haut, l'hématimétrie a été faite 35 fois. Le nombre des globules rouges varie entre 1.599.000 et 5.000.000. Il est :

3 fois	de 4.500.000 à 5.000.000.	(7,6 o/o environ)
6 fois	de 4.000.000 à 4.500.000.	(16,1 o/o environ)
17 fois	de 3 000.000 à 4.000.000.	(48,5 o/o environ)
5 fois	de 2.000.000 à 3.000.000.	(15,3 o/o environ)
4 fois	inférieur à 2 000.000	(12,4 o/o environ)

soit une moyenne de 3.650.000 environ, assez voisine de celles que donnent Lereboullet et Milian (3.000.000 et 3.400.000). Wlajef, Kirikow, Taylor, Rubinato constatent de même l'existence d'une anémie d'ailleurs légère. Elle était très accusée chez le malade de Hayem qui avait eu, il est vrai, du melæna pendant de longs mois. Elle a été rattachée aux troubles hématopoïétiques relevant de la cholémie, ou de la toxi-infection qui serait à l'origine de toute cirrhose (Milian) ou du fonctionnement défectueux de la cellule hépatique, de la dyshépatie (Milian, Perrin). De même Hayem incrimine « une usure globulaire anor-

male, une destruction exagérée des hématies par excitation fonctionnelle du foie ».

Tout comme dans les cirrhoses veineuses, le taux globulaire se relève d'ailleurs lors des phases d'amélioration de la maladie. Fait paradoxal, les infections agiraient parfois de même : ainsi chez un malade de Lereboullet, atteint, il est vrai, de cirrhose hypersplénomégalique (obs. LXXXIX), le taux globulaire s'éleva de 3.131.000 à 4.216.000 et plus tard de 3.900.000 à 4.739.000 à la faveur de deux érysipèles successifs. La diminution des hématies est, au contraire, le fait des périodes d'aggravation, de la période terminale et des hémorragies. L'anémie post-hémorragique peut prendre tous les caractères d'une anémie grave et durable quand les organes hématopoïétiques ne peuvent plus faire les frais de la réparation sanguine (obs. LXII).

Les globules rouges ne présentent aucune modification morphologique intéressante : hématies nucléées ou à granulations basophiles ou iodophiles (Cauvin), anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, font constamment défaut. Chez la malade de l'observ. LXXXIV, il existait pourtant 0,3 normoblastes pour 100 leucocytes. Quelques polychromatophiles dans un cas de Cauvin et Sabrazès (obs. LXXVIII). Globules géants chez le sujet de Hayem (obs. LXII). Milian a parfois rencontré dans les hématies des granulations noires analogues aux granulations de mélanine.

Pour Lereboullet seul, l'abaïssement de la valeur globulaire est de règle. Milian, Cauvin et Rubinato admettent qu'elle est sensiblement normale, parfois légèrement diminuée ou augmentée (0,60 à 0,90). Recherchée 16 fois dans nos observations, elle n'a été que 5 fois inférieure à 0,80 ; 5 fois aussi elle fut supérieure à l'unité (elle le fut

4 fois notamment chez le sujet de Hayem). Soit une moyenne de 0,80 environ.

Il en est de même de l'hémoglobine. Elle a été 9 fois dosée et le taux moyen obtenu est de 72 o/o. La richesse globulaire a été calculée dans 17 cas : elle oscille autour d'une moyenne de 2.750.000.

Valeur globulaire, hémoglobine et richesse globulaire varient en général dans le même sens que les hématies. Dans le cas de Hayem pourtant, à une déglobulisation intense s'associait une augmentation compensatrice notable de la valeur globulaire (de 1,27 à 1,46).

On admet depuis Vaquez que la résistance globulaire est augmentée dans les cirrhoses biliaires. H_1, dans des observations malheureusement trop rares, s'est montré égal une fois à 0,44 ; — 2 fois à 0,46 ; — 1 fois à 0,48 ; — 1 fois à 0,50. Il semblerait donc rationnel d'accepter l'opinion de Rubinato, pour qui cette résistance est soit normale, soit légèrement diminuée.

Dans le cas de Hayem, la viscosité des globules rouges était augmentée.

Les hématoblastes ont été peu étudiés : ils étaient plutôt rares chez deux malades de Rubinato, nombreux au contraire chez celui de Hayem.

Le taux leucocytaire serait pour Kirikow tantôt normal, tantôt diminué et la leucopénie suivrait parfois une marche parallèle à l'hypoglobulie et à la diminution de l'hémoglobine. Il serait normal aussi le plus souvent, plus rarement accru d'après Lereboullet et d'après Achard et Lœper. L'hyperleucocytose (niée encore par Taylor) est pourtant admise par la majorité des auteurs (Ausher, Lukachewitch, Auché, Hanot et Meunier, Wlaief et Rosenstein, Landrieux et Milian, Sabrazès et Cauvin,

Rubinato). Nous avons pu relever 42 numérations de leucocytes. Leur nombre, assez variable, s'élève :

3 fois	de	4.000	à 6.000.	(7 o/o environ)
8 fois	de	6.000	à 8.000.	(19 o/o environ)
11 fois	de	8.000	à 10.000.	(27,5 o/o environ)
11 fois	de	10.000	à 15.000.	(27,5 o/o environ)
7 fois	de	15.000	à 20.000.	(16,6 o/o environ)
1 fois	au-dessus de		20.000.	(2,4 o/o environ)

La leucocytose est donc assez constante ici, à l'inverse de ce qui se voit dans les cirrhoses veineuses. Nous obtenons, pour les globules blancs, un taux moyen de 10.800, en rapport avec celui de Landrieux et Milian (de 9.000 à 11.000), supérieur à celui de Lukachewitch (7.600). Cette leucocytose, en vérité peu marquée, est sujette à des variations. Elle s'exagère lors des poussées aiguës, fébriles, si fréquentes dans la maladie de Hanot (elle a été pourtant notée par Milian même chez des malades en hypothermie). Elle s'exagère encore lors des crises de rhumatisme biliaire ou à la faveur des maladies infectieuses intercurrentes : tuberculose pyrétique (Milian), érysipèle (Lereboullet). La leucopénie, exceptionnelle, ne s'observe qu'à titre épisodique et transitoire, dans des circonstances d'ailleurs mal déterminées : peut-être fait-elle suite aux infections concomitantes (Milian) ?

Malgré sa fréquence, la leucocytose n'a point une valeur diagnostique bien grande. N'existe-t-elle point dans la plupart des ictères chroniques (Cf. la leucocytose déjà signalée des ictères expérimentaux), dans les cancers du pancréas, des voies biliaires et du foie lui-même, dans les ictères infectieux, dans les abcès hépatiques ? Dans l'abcès toutefois, Cesaris-Demel, Facchini et Milani, Rubinato signalent de plus la présence dans les globules

blancs de granulations de graisse et de glycogène, colorées les unes par le Sudan III, les autres par l'iode.

Le rapport globulaire est, plus fréquemment encore que dans les cirrhoses veineuses, supérieur à la normale. Nous l'avons pu calculer 30 fois : il est 20 fois supérieur à 1/500 (68 $_0$/° environ) ; 8 fois il varie de 1/500 à 1/700 (26 $_0$/° environ) ; 2 fois seulement il est inférieur à 1/700 (6 °$_{|0}$ environ), soit une moyenne de 1|440.

La polynucléose, admise par tous, est constante, même dans les cas avec leucopénie. Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles serait de 80 pour Wlaïef, et de 60 à 90 pour Milian et Lereboullet. Nous l'avons pu déterminer 23 fois : 2 fois seulement, il était moindre que 60 ; 4 fois il oscillait de 60 à 70 ; 17 fois (74 $_0$|° environ) il était supérieur à 70. Soit un taux moyen de 73. Les polynucléaires varient le plus souvent dans le même sens que le taux leucocytaire. C'est à leurs dépens surtout que se font les poussées leucocytiques plus haut signalées lors des crises pyrétiques, des infections accidentelles.

Le nombre des éosinophiles est très variable : dans les observations relatées, il va de 0,28 à 6,12 pour 100 globules blancs. Une légère éosinophilie, moindre que celle du kyste hydatique, est pourtant de règle. On peut avec Milian et Lereboullet l'évaluer approximativement de 2 à 4 pour 100 (2,64 d'après nos observations). Wlaïef l'estimait seulement à 0,50.

Les mastzellen, rares pour Cauvin, seraient exceptionnels pour Milian. Ils sont pour Rubinato moins rares que chez le sujet sain et plus nombreux même que dans les cirrhoses veineuses : chez 4 malades cet auteur en a compté 0,28 ; — 3,14 ; — 2,63 ; — 0,82 ; — 2,62 pour 100 GB.

L'étude des mononucléaires n'est que d'un intérêt

accessoire. Milian, Lereboullet et Cauvin admettent qu'il y a fréquemment inversion de leur formule. Le pourcentage des lymphocytes serait égal à 12. Nous le trouvons de 14 environ, celui des moyens mononucléaires étant de 7, de même que celui des gros mononucléaires.

Les formes de transition sont rarement signalées (Milian).

Les myélocytes sont exceptionnels (obs. LXXX et LXXXIV).

Les formes en destruction n'ont guère été vues que par Rubinato qui en trouve jusqu'à 6,11 $_0|^0$.

Les troubles de la coagulabilité sanguine sont à très peu près constants. La durée de la coagulation est augmentée : sur lame, elle ne se produit qu'au bout de 50 minutes au lieu de 20 (Milian). Dans une éprouvette, elle est souvent assez lente pour laisser se produire le phénomène de la coagulation plasmatique avec formation d'un caillot bicolore (Lereboullet). La simple piqûre digitale saigne 10 minutes au lieu d'une ou deux comme chez les sujets sains et laisse s'écouler, non plus seulement de 20 à 25, mais de 500 à 600 gouttes (Milian). La rétraction du caillot peut manquer : c'est là d'ailleurs un fait assez inconstant. A l'autopsie de l'un de leurs malades, mort après plusieurs hématémèses très abondantes, Landrieux et Milian trouvèrent l'estomac rempli de sang fluide et sans caillots.

C'est de ces troubles de la coagulation que dépendent vraisemblablement la plupart des hémorragies, parfois mortelles, observées dans la maladie de Hanot aussi fréquemment peut-être que dans les cirrhoses veineuses (épistaxis, hémoptysies, hémorragies gingivales et gastro-intestinales, hématuries, otorragies, urétrorragies même dans un cas de Noguès). Elles peuvent n'être

qu'une manifestation d'un ictère grave terminal. Ni les varices œsophagiennes, ni l'hypertension portale, excepté parfois dans des cas très anciens avec ascite tardive, ne peuvent du moins être ici invoquées comme causes des hémorragies du tractus digestif. Lereboullet fait encore remarquer que les érosions minimes relevées à l'autopsie sont insuffisantes à expliquer l'abondance et la répétition de ces déperditions sanguines. Sans doute faut-il incriminer encore l'insuffisance hépatique : ne voit-on pas d'ailleurs les troubles de la coagulation diminuer ou disparaître durant les phases d'amélioration et s'accentuer, au contraire, lors des périodes d'aggravation et lors des poussées fébriles ?

L'étude du sérum est malheureusement très incomplète encore. Sa coloration est jaune foncé, car les pigments biliaires y sont particulièrement abondants. Dans certains cas même, Milian les a trouvés à l'état de cristaux libres entre les globules. Dans 11 de leurs observations, Gilbert et Lereboullet ont vu le taux cholémimétrique varier entre 1|1240 et 1|8000. Soit une moyenne de 1|3000. En d'autres termes, un litre de sérum contiendrait 0 gr. 33 de bilirubine et la masse totale du sang 1 gr. environ. La bilirubinémie n'est d'ailleurs pas forcément proportionnelle à l'intensité de l'ictère : elle peut être moindre ou plus intense que ne le laisserait supposer celui-ci. C'est ainsi que Lereboullet l'a trouvée très marquée dans une cirrhose biliaire hypertrophique anictérique.

L'urobilinémie n'a guère été recherchée. Lereboullet la croit fort rare. Il la signale toutefois chez deux de ses malades (obs. LXX et C.)

Les sels biliaires n'ont pas été dosés. Sans doute existent-ils dans le sérum puisqu'ils passent dans les urines

et que le prurit ou divers signes d'intoxication biliaire sont fréquemment notés.

L'hypercholestérinémie a été bien établie chez les hépatiques (Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut). Fait remarquable, elle ne relèverait point des surrénales : la teneur de ces organes en cholestérine n'excèderait pas le taux moyen de 12,35 ‰.

La cholémie, telle que la conçoit Chauffard, s'observerait donc le plus souvent dans les cirrhoses biliaires hypertrophiques. Elle était dissociée pourtant dans un cas de Lemierre et Brûlé. Leur sujet atteint de maladie de Hanot, présentait un ictère intense et des selles hypercolorées. L'épreuve des hémoconies (lipémie alimentaire de Léva) fut toutefois négative : les sels biliaires n'arrivaient donc point dans le tube digestif. Lyon-Caen dans sa thèse relate de même les observations de huit cirrhotiques, dont les urines, riches en acides biliaires ne contenaient point de pigments.

L'hémoglobinémie est exceptionnelle. Hayem (observation LXII) ; Guillain (celui-ci dans une cirrhose hypersplénomégalique : obs. LXXXVIII); Lereboullet, relatent seuls 3 cas de laquage du sérum.

L'azote total, l'urée, l'acide urique, les substances extractives n'ont pas encore été étudiées.

Il résulterait des recherches de Riff que le pouvoir lipasique du sérum et même des urines serait augmenté dans la maladie de Hanot ainsi d'ailleurs que dans la plupart des ictères. Cette hyperlipasie, dépendrait, non d'une lipase, mais de la bile même qui possède, on le sait, la propriété de dédoubler les graisses neutres. Des recherches précises mériteraient d'être faites.

Le pouvoir antihémolytique du sérum serait augmenté (Rist et Ribadeau-Dumas). Celui-ci ne renfermait du

moins aucune hémolysine dans 3 observations (observations LXXXIII, LXXXIV, XCIX). L'hémolyse observée dans les observations LXXXIII et LXXXIV relève vraisemblablement de l'excès de pigments biliaires (et peut-être aussi de sels) dans le sérum des malades.

Le sérodiagnostic de Widal ne fut positif que chez un malade de Lereboullet. Rien de spécial à noter pour la réaction de Wassermann.

Hématologie de la cirrhose biliaire hypersplénomégalique (type Gilbert et Fournier). — Les caractères hématologiques de la cirrhose biliaire hypersplénomégalique de Gilbert et Fournier sont les mêmes que ceux de la maladie de Hanot. Ils diffèrent pourtant par quelques détails, détails portant uniquement sur les globules et qui nous ont paru mériter une étude particulière et d'ailleurs brève.

Le taux des hématies déterminé 17 fois s'est montré 11 fois inférieur au taux normal. La moyenne obtenue (4.250,000 environ) est sensiblement supérieure à celle de la maladie de Hanot (3.652.000).

La valeur globulaire est au contraire inférieure. Elle est égale en moyenne à 0,74 (11 cas) au lieu de 0,81.

La richesse globulaire serait néanmoins plus élevée que dans la cirrhose hépatosplénique : 3.240.000 (11 cas) au lieu de 2.750.000.

La leucocytose semble moindre : 8.000 G B environ (18 numérations) contre 10.800. Elle est d'ailleurs sujette aux mêmes variations (obs. LXXXIX).

Le rapport globulaire est plus faible : 1/560 (16 cas) et non 1/440.

Polynucléose (70 °/₀) comme dans le type de Hanot (73 °/₀) et sensiblement égale.

Rien à noter sur les mastzellen ni sur les éosinophiles (1,90 pour 100 G. B. environ).

La mononucléose serait d'environ (27 °/₀) un peu supérieure à celle de la maladie de Hanot (23,5).

Lymphocytes, moyens et gros mononucléaires, assez mal différenciés par les auteurs, se prêteraient aux mêmes remarques.

Un taux cholémimétrique peu élevé s'observe généralement, sinon toujours (Lereboullet, obs. C), dans *les cirrhoses biliaires anictériques*, d'ailleurs rares.

Les cirrhoses biliaires par obstruction n'ont guère été étudiées au point de vue hématologique. Leucocytose remarquable dans un cas de Cattaneo, de cirrhose par malformation congénitale des voies biliaires (41.000 G. B.). Vraisemblablement trouverait-on, plus marqué que dans les formes précédentes la cholémie, le passage dans le sang des principes essentiels de la bile (sels, pigments, cholestérine).

Rien à noter dans un cas répondant à *la cirrhose mixte* de Dieulafoy (obs. CI), veineuse à la fois et lithiasique.

Le malade de Lancereaux, atteint de *cirrhose paludéenne*, présentait une leucocytose assez remarquable : 15.000 G. B. (obs. CIII).

Dans *les cirrhoses biliaires syphilitiques* (Hanot), la réaction de Wassermann — et dans *les cirrhoses éberthiennes* (Lereboullet, Odon), le sérodiagnostic de Widal ne devront pas être négligés.

Dans l'unique observation de *cirrhose biliaire avec carcinome hépatique* (obs. CV) se notent une anémie assez marquée, une légère polynucléose, une inversion de la formule des mononucléaires, la présence de globules en dégénérescence et une hyporésistance minime ($H_1 = 0.48$) (Rubinato).

B. Cirrhoses biliaires avec ictère hémolytique.

Elles semblent exceptionnelles. Castaigne en relate un cas. Nous en avons pu suivre et étudier un second dans le service de notre maître, M. le professeur Olmer.

Obs. CVI. — *Cirrhose biliaire avec fragilité globulaire* (Castaigne, 1907). Homme de 34 ans. Ictère ayant débuté dans l'enfance à la suite d'une fièvre typhoïde sans que l'on ait pu savoir si cette maladie infectieuse avait créé ou simplement exagéré son ictère.

En 1900 : ictère très marqué, acholurique. Pas de décoloration des selles. Ni prurit, ni bradycardie, ni retentissement morbide sur l'état général. Rate grosse. Foie débordant à peine le rebord costal. Les autres organes sont normaux. Ni ascite, ni circulation collatérale. Pas d'insuffisance hépatique. Crises douloureuses survenant par accès avec fièvre (39°).

La résistance globulaire, recherchée par les procédés de Lapicque et Vast et de Vaquez, fut à plusieurs reprises très diminuée. Légère anémie (4.000.000 GR normalement, 3.500.000 lors des crises).

Mort par hémorragie intestinale en 1907. A *l'autopsie* : 6 calculs dans la vésicule biliaire. Rate : 450 gr., scléreuse Foie : lésions typiques de cirrhose biliaire avec sclérose.

Obs. CVII. — *Cirrhose biliaire avec ictère hémolytique* (Olmer et Payan). Causeret Cyrille, journalier, âgé de 27 ans, né à Marseille.

Antécédents héréditaires. — Son père est mort à 60 ans, vraisemblablement de paralysie générale. Sa mère, bien portante jusqu'en 1908, a eu à cette époque, alors âgée de 71 ans, un ictus qui lui a laissé une hémiplégie, de la confusion mentale et de l'amnésie. Il a perdu un frère et une sœur en bas âge ; il lui reste deux sœurs actuellement en bonne santé.

Il ne se souvient pas qu'il y ait jamais eu d'ictériques dans sa famille.

Antécédents personnels. — C... C. a eu à deux ans la variole. Etant soldat, il contracta à 20 ans une fièvre typhoïde qui nécessita la balnéation durant un mois et demi. Six mois après son arrivée au corps, il était réformé pour faiblesse de constitution.

Il avoue l'éthylisme : c'est un buveur de vin et de rhum.

Histoire de la maladie. — Le début de la maladie actuelle remonte à environ 4 ans. A cette époque, le malade constata l'apparition d'un ictère (ictère urinaire et tégumentaire). Cet ictère évolua progressivement, mais sans déterminer des troubles généraux, sans fièvre. L'appétit était conservé et les forces suffisantes pour permettre au malade de continuer son travail. Il éprouvait pourtant du prurit, il avait de la tendance marquée au sommeil et saignait facilement du nez. Les matières étaient de coloration normale Jamais de douleurs hépatiques ni abdominales. L'ictère persista, présentant toutefois des variations dans son intensité.

C... C , 2 ans après, s'aperçut que son ventre grossissait. En même il ressentit de violentes douleurs dans la partie inférieure du rachis et des douleurs vagues dans les régions latérales de l'abdomen, surtout occasionnées par la marche, l'ascension d'un escalier. Ses chevilles enflèrent, malgré une diurèse exagérée (2 litres, 2 litres et demi par 24 heures). Il se plaignit de palpitations, de dyspnée, d'effort et de fatigue générale. Aussi entra-t-il à l'hôpital de la Conception (27 mars 1909) dans le service de M. le Dr Schnell.

A cette époque, on nota de l'hypertrophie du foie et de la rate, avec ictère. Parfois survenaient des crises d'angiocholite : crises caractérisées par de la fièvre, des douleurs dans les hypochondres, surtout à droite, une hypercoloration des urines et des téguments, avec décoloration des fèces.

Ces crises se reproduisaient assez fréquemment, parfois tous les quinze jours. Assez souvent se montraient des épistaxis et des gingivorragies, parfois assez abondantes. Néanmoins l'état général se maintenait satisfaisant et l'on ne notait ni troubles digestifs, ni ascite, ni œdèmes.

Après treize mois de séjour, le malade quitte l'hôpital et reprend son travail. Mais, quinze jours après sa sortie, il est obligé de l'interrompre et nous le retrouvons à l'Hôtel-Dieu, salle Tricon (30 mai 1910). C .. C. présente alors une ictère jaune foncé, intense, sans fièvre, avec conservation d'un bon état général. De temps en temps se produisent les crises déjà signalées d'angiocholite. Les urines, de couleur rouge vin de Porto, donnent la réaction de Gmelin et renferment aussi de l'urobiline ; leur quantité quotidienne oscille de 1 à 2 litres. Leur teneur en urée, sensiblement normale, s'élève à 16 gram. 50

par litre. L'albumine et le sucre sont absents ; l'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative. L'appétit est conservé, malgré une anorexie élective pour les viandes et les graisses ; la constipation est assez fréquente. Les selles ne sont ni décolorées, ni très fétides ; elles sont d'aspect café au lait foncé. Le foie est volumineux ; il présente à la palpation quelques larges bosselures. Il est indolore et son bord inférieur, tranchant et dur, descend jusqu'au-dessous de l'ombilic. Son bord supérieur répond au sixième espace intercostal. A gauche, un étroit sillon le sépare de la rate. Sa hauteur varie entre 20 et 25 centim.

La rate, volumineuse également et d'un examen facile, descend moins bas que le foie. Elle déborde suivant son axe, le bord inférieur de la neuvième côte de 20 centim. et sa largeur atteint 12 centim. Elle est également indolore, dure et résistante à la palpation. L'abomen est surtout développé dans sa moitié supérieure. Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale. Il existe une hernie ombilicale réductible avec gargouillement et datant de huit mois.

A noter quelques petits ganglions dans les aines et les aisselles.

Epistaxis fréquentes et parfois abondantes. Les sommets pulmonaires sont indemnes, mais il existe des sibilants disséminés, surtout marqués à gauche et en avant et de la congestion de la base droite (râles — submatité — exagération des vibrations).

La pointe du cœur bat en sa place normale ; l'auscultation y révèle un souffle systolique se propageant jusque vers le milieu de l'aisselle où il meurt. Le pouls est régulier, bien frappé ; il n'est ni hypotendu, ni ralenti (P = 81). Les artères ni les veines ne présentent rien de notable. Le malade accuse des crampes surtout nocturnes. Il présente des doigts hippocratiques typiques en battants de cloche.

13 juillet. — La résistance globulaire déterminée par la méthode de Ribierre et Vaquez est diminuée : l'hémolyse débute à 0,56 ($H^1 = 0,56$),

17 juillet — Par la méthode des hématies déplasmatisées, l'hyporésistance est encore mieux mise en évidence ($H_1 = 0,60$)

20 juillet. — L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies	3,480,000
Leucocytes	7,850

Sur 100 leucocytes, on compte :

Polynucléaires	72
Lymphocytes	16
Mononucléaires	7
Eosinophiles	2,6
Myélocytes	2
Mastzellen	0,4
Hématies nucléées	0

A noter la diminution du nombre des hématies et la présence des myélocites.

3 août. — Il est procédé à un nouvel examen du sang alors que le malade présente une poussée d'angiocholite avec fièvre et signes de rétention biliaire. Hémoglobine..... 0,90

L'hémolyse par la méthode des hématies déplasmatisées, débute à 0,46 et est totale à 0,28 ($H_1 = 0,46$ $H_3 = 0,28$).

L'auto-agglutination des hématies est positive. Le sérum sanguin donne la réaction de Gmelin. Il ne contient ni iso, ni auto-hémolysines.

27 août. — Une nouvelle crise d'angiocholite est survenue, accompagnée de fièvre, d'épistaxis et de diminution des urines (1 litre 1/4 environ).

9 septembre. — Un nouvel examen du sang donne les résultats suivants :

Pigments biliaires abondants dans le sérum sanguin (qui, très dilué, donne avec l'acide azotique l'anneau bleu de Hayem).

L'hémolyse débute à 0.50 et est maxima à 0,28 ($H_1 = 0,50$ $H_3 = 0,28$). Le réactif de Pappenheim montre des hématies granuleuses assez nombreuses. Depuis trois jours le malade se plaint d'arthralgies dans les deux genoux ; il présente même un peu d'hydarthrose.

19 septembre. — L'étude du rythme colorant des urines montre que ce rythme est normal ; le maximum de coloration répondant aux périodes de jeûne, 3 heures environ après le repas.

Le malade quitte l'Hôtel-Dieu au mois de novembre et reprend son travail. Mais bientôt apparaît de l'œdème des membres inférieurs qui l'oblige à se mettre au lit. L'enflure des membres s'accuse pourtant de plus en plus, le ventre devient plus volumineux et une fois encore

C. C... revient à la Conception où il est admis dans le service de M. le professeur Oddo, le 8 février 1911. A ce moment, son ictère est très accusé, de teinte jaune canari. L'examen de l'abdomen montre une ascite assez abondante ; sur sa paroi, moyennement tendue, se dessine une circulation collatérale assez accusée, surtout au-dessus de l'ombilic et courent de nombreuses varicosités.

Le foie et la rate sont toujours très gros, les troubles digestifs sont à peu près nuls. Les selles sont colorées. L'examen du cœur montre la persistance du souffle systolique de la pointe, souffle qui se propage à la fois vers l'aisselle et vers l'orifice aortique. Le pouls est assez tendu, mais régulier, sans arythmie.

10 février. — L'examen des urines donne les résultats suivants :

Quantité.....	1 litre
Densité.....	1.020
Albumine et sucre.....	Néant
Urée.....	15 gr. par litre
Chlorures.....	10 gr. 15
Phosphates.....	1 gr. 85
Pigments	Présence
Urobiline.....	Présence

L'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative.

14 février. — Par ponction d'ascite, on ramène 5 litres 1/2 environ de liquide citrin.

16 février. — L'examen du sang montre encore une résistance diminuée et une hémolyse prolongée ($H_1 = 0,50$ $H_3 = 0,22$).

Auto-agglutination des hématies, positive.

Hématies granuleuses (4 pour 100 environ).

Le taux de l'hémoglobine est, avec le Gowers, de 80 p. 100.

On trouve 5.000.000 de globules rouges pour 8.000 globules blancs. Pas d'hémolysines.

17 février. — L'ascite se reforme rapidement. L'ictère se fonce et les selles sont décolorées. L'œdème persiste, toujours très accusé aux membres inférieurs et au scrotum.

23 février. — Mort par bronchopneumonie à 5 h. du matin.

Autopsie. — L'autopsie a été pratiquée le 24 février, 30 h. environ après le décès. L'ouverture du ventre montre l'existence d'un lambeau épiploïque dans le sac de la hernie ombilicale déjà signalée :

incisé, celui-ci donne issue à un liquide ascitique abondant et rougeâtre.

Foie. — Le foie est volumineux, mais abaissé : s'il atteint en bas l'ombilic, il ne remonte pas au-dessus de l'appendice xiphoïde. Il pèse 3.450 gr. Sa surface est bosselée, présentant des points rouges, verts et jaunes ; elle offre aussi des plaques de périhépatite fibreuse et un réseau de veines supplémentaires.

Le lobe gauche est presque aussi développé que le lobe droit : son diamètre transverse et son diamètre antéro-postérieur mesurent tous deux 19 cm. Du côté droit, ces diamètres atteignent respectivement 19 et 20 cm. Le foie crie sous le couteau et présente à la coupe l'aspect typique du foie de la maladie de Hanot : l'aspect de mosaïque marbrée de vert, de jaune et de gris. La vésicule est libre de tout calcul. Les voies biliaires sont perméables.

A signaler : 2 petits ganglions au niveau du hile.

Rate. — La rate est énorme et pèse 1.800 gr. Sa surface est couverte de formations fibreuses. Elle ne crie pas sous le couteau et, à la coupe, elle se montre molle, diffluente même, de coloration rouge noire. Il n'y a ni infarctus, ni nécrobiose. On trouve au voisinage du hile une petite rate supplémentaire du volume d'une noisette.

Tube digestif. — L'œsophage est rouge, leucoplasique.

L'estomac présente des lésions de gastrite chronique, un état mamelonné généralisé à toute sa muqueuse.

L'appendice est en partie soudé au mésentère.

Le rectum est rempli de mucosités, mais on n'observe pas d'hémorrhoïdes.

Le pancréas est gros et dur.

Le mésentère est épaissi et près du cœcum s'y rencontrent quelques ganglions hypertrophiés. De grosses masses ganglionnaires sont aussi cachées derrière le pancréas.

Appareil urinaire. — Les reins, gros et mous, se décortiquent facilement. La substance corticale est épaissie. Lésions de néphrite aiguë.

La vessie, très rétractée, présente une coloration jaune.

Les capsules surrénales sont congestionnées.

Appareil respiratoire. — La trachée est rouge, pleine de mucosités.

Les plèvres renferment un liquide rougeâtre

Poumon gauche. — Il présente à sa base de fortes adhérences. Son

sommet, lourd et distendu crépite très peu. A la coupe, il s'écoule un liquide spumeux et rougeâtre, abondant surtout au sommet.

Poumon droit. — Il est presque libre et il n'existe que de faibles adhérences à sa partie postérieure. Il est lourd, distendu, anthracosé. Son sommet contient un petit noyau calcaire (vieux tubercule guéri).

Cœur. — Le péricarde renferme un liquide rougeâtre.

Le ventricule gauche est hypertrophié Les divers orifices présentent les dimensions suivantes : orifice mitral : 9 cm. ; orifice aortique : 7 cm. ; orifice tricuspide : 14 cm. (il admet 4 doigts) ; orifice pulmonaire : 9 cm.

A noter encore un état œdémateux du médiastin et la coloration rouge, très accusée, de la moelle osseuse.

Examen microscopique.

Foie. — Sclérose très accentuée et très dense, inter et intra-lobulaire. Fibres et fibrilles pénètrent à l'intérieur des lobules et en dissocient les travées. Les travées fibreuses sont infiltrées d'éléments jeunes, de petites cellules à noyau arrondi. En certains points, ces cellules rondes se réunissent en de véritables amas inflammatoires. La sclérose et l'infiltration prédominent au niveau des espaces portes : les vaisseaux y paraissent pourtant peu épaissis. Les veines sus-hépatiques sont normales. Les canalicules biliaires sont également infiltrés et entourés de cellules rondes : angiocholite et périangiocholite. Pseudo-canalicules biliaires très nombreux. La sclérose étouffe le parenchyme hépatique : les cellules, bien que dissociées, en sont peu altérées. Pas de dégénérescence graisseuse.

Rate. — A un faible grossissement les corpuscules de Malpighi se voient très nettement. Sclérose sous capsulaire et pulpaire. Fibrilles ténues. La pulpe est infiltrée de granulations jaunâtres, souvent incluses dans de grosses cellules à petit noyau. Les capillaires ne sont que légèrement épaissis. Nombreux polynucléaires. Figures de division. Mais pas de réaction myéloïde.

Pancréas. — Légère sclérose péri-acineuse.

Reins. — Lésions de néphrite aiguë dégénérative avec grosses altérations cellulaires massives. Les cellules des tubuli sont volumineuses ; leurs noyaux fixent mal les colorants. Leur lumière est bourrée d'amas amorphes. Les glomérules sont moins altérés. Peu de lésions interstitielles ; diapédèse modérée. Infiltration pigmentaire.

Moelle osseuse. — Elle est en pleine activité formatrice. On y ren-

contre des hématies nucléées, des mononucléaires granuleux, cellules dont le noyau est en voie de division active. Dans certains globules rouges à noyau, fonte nucléaire (histolyse). Quelques cellules géantes, mais fixant fortement les réactifs colorants.

Bref, et pour résumer : cirrhose hypertrophique biliaire avec splénomégalie ; — adénopathie mésentérique ; — gastrite chronique ; — état rouge de la moelle osseuse ; — ancienne pleurésie, avec nodule crétacé au sommet droit et bronchopneumonie ; — dilatation du cœur droit : — néphrite aiguë ; — hypertrophie du pancréas.

Ainsi, dans les deux cas, anémie légère et hyporésistance globulaire. Cette diminution de la résistance est particulièrement nette, mais aussi très variable, chez Causeret C. : l'hémolyse initiale tantôt s'abaisse à 0,60 ; tantôt se maintient à 0,50, tantôt enfin se relève jusqu'à 0,46, chiffre normal. Fait remarquable et essentiel, la résistance dont la diminution constitue en quelque sorte l'état habituel de notre sujet ne devient normale qu'à la faveur des poussées aiguës fébriles d'angiocholite (dont l'hyper-résistance est une conséquence habituelle dans les conditions normales). Aussi cette hyper-résistance relative n'est-elle que transitoire : la résistance ne tarde point à s'abaisser à sa valeur primitive. Dans l'obs. CVII encore existaient des hématies granuleuses. L'auto-agglutination des hématies était positive. Pas d'hémolysines dans un sérum assez riche en pigments biliaires pour donner la réaction de Gmelin. En résumé : cirrhoses biliaires, vérifiées à l'autopsie et ictère hémolytique acquis (dans notre cas tout au moins) par fragilité globulaire. Absence de sidérose dans les viscères de notre malade (cf. cirrhoses veineuses avec ictère hémolytique).

Les hémorragies fréquentes, mortelles même chez le sujet de Castaigne, ne semblent pas être à l'origine des phénomènes hémolytiques, comme on le constate parfois dans

les cirrhoses veineuses. L'ictère hémolytique, chez Causseret C. du moins, persista de longs mois : il n'eut point l'évolution rapide de l'ictère grave (cf. cirrhoses veineuses).

L'examen chimique du sang n'a pas été pratiqué : notre malade n'avait ni prurit (cholalémie), ni xanthelasma (hypercholestérinémie).

Il est intéressant de rechercher quels sont les liens qui unissent les deux processus hémolytique et cirrhotique. Rappelons tout d'abord que l'hémolyse, réalisée expérimentalement chez l'animal (injection de toluylène-diamine) n'a jamais abouti (si ce n'est dans 4 expériences de Gauckler) à la création de lésions évidentes de cirrhose, ni d'angiocholite. Cliniquement, Widal et ses élèves font des constatations analogues : l'ictère hémolytique, malgré une évolution parfois très longue, n'a jamais déterminé de cirrhose hépatique franche, ni d'altérations inflammatoires nettes des canalicules biliaires ou de leur gaine celluleuse. L'on n'oserait donc prétendre que, même primitifs (ce qui n'est point démontré), les phénomènes hémolytiques ont à eux seuls déclanché l'évolution ultérieure de la cirrhose. Mais il n'est pas illogique d'admettre qu'ils ont entraîné un fonctionnement exagéré, un véritable surmenage des organes (foie et rate) chargés de veiller à la destruction des hématies fragilisées et à l'élaboration des pigments d'origine hémoglobinique. Le foie et la rate (celle-ci plus encore peut-être) se sont dès lors trouvés dans un état de moindre résistance assez marqué pour qu'une toxi-infection intercurrente, même minime, ait pu déterminer l'apparition du processsus cirrhotique ou en hâter l'évolution.

L'on peut donc dire qu'il existe une variété hémolytique de cirrhose biliaire : l'hémolyse ne la crée point

sans doute, mais elle fait en quelque sorte son lit à l'infection causale.

C. Cirrhoses biliaires avec leucémie

Très rarement observées. Nous donnons, résumées, les 2 observations les plus typiques : celles de Popoff et de Bigart.

Obs. CVIII. — *Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique et pseudo-leucémie* (Popoff, 1895).

Il s'agit d'un homme entré à l'hôpital avec l'ensemble des symptômes caractéristiques de la cirrhose hypertrophique avec ictère : gros foie, grosse rate, ictère intense de la peau et des muqueuses datant de 6 mois, faiblesse générale, troubles digestifs, œdèmes des jambes. On notait aussi une tuméfaction de tous les ganglions lymphatiques périphériques, une légère tuméfaction des épiphyses inférieures des tibias, des ulcères sur les deux jambes, dont quelques-uns datant de 10 ans étaient cicatrisés, une laryngite catarrhale. Le malade avait séjourné, dans son enfance, dans un pays à paludisme. C'était un éthylique.

L'examen du sang montra une très légère diminution des globules rouges et blancs et l'existence d'une pseudo-leucémie lymphogène

La température normale dépassa une seule fois 37°.

Les urines assez abondantes (1 litre par jour) ne contenaient ni sucre, ni albumine, mais les pigments biliaires et surtout la bilirubine y étaient en excès notable.

Obs. CIX. — *Cirrhose de Hanot et leucémie à mastzellen* (Bigart, 1902). Homme de 32 ans, soigné depuis 3 ans pour des douleurs rhumatoïdes. Ictérique depuis 4 mois. Foie gros : 19 cm. Rate grosse : 19 cm. Ganglions dans les aines, les aisselles et le cou. Ictère modéré. Selles colorées. Pas de fièvre. Bon état général.

GR : 3.348.000 GB : 17.360.

Sur lames colorées au triacide ou à l'hématéine-éosine on a :

PN : 79,8 Mon : 18,1 PE : 1. Ni hématies nucléées, ni formes leucocytaires anormales.

Au bleu de Unna on trouve :

PN : 66,4 Mon : 13 Mastzellen : 20,6.

Dans les deux cas : pseudo-leucémie lymphoïde (obs. CVIII) ou myéloïde (obs. CIX). Ces observations méritaient d'être signalées. C'est sur des cas semblables que certains auteurs (Popoff, Bigart, Klein, Bleichrœder) se sont appuyés, en effet, pour rapprocher la maladie de Hanot des leucémies : en plus de la splénomégalie, de l'hépatomégalie, des adénopathies, la cirrhose bilaire ne présenterait-elle point parfois les caractères hématologiques des leucémies ?

Sans aller aussi loin, il est bon pourtant de rappeler que Rubinato insiste sur la fréquence et le taux relativement élevé des mastzellen dans les cirrhoses en général et dans les cirrhoses biliaires en particulier.

Ces cas semblent trop rares pour donner à l'hypothèse de Popoff une base bien solide : aussi n'a-t-elle plus naguère qu'un intérêt historique.

CHAPITRE VII

HÉMATOLOGIE DES CIRRHOSES PIGMENTAIRES

« Sous le nom de cirrhoses pigmentaires, on décrit un ensemble de faits anatomo cliniques, caractérisés par la coexistence de la cirrhose, de la mélanodermie et d'une infiltration pigmentaire ferrugineuse de tous les viscères et en particulier du foie » (Castaigne et Chiray). On les peut diviser en trois groupes. Le premier comprend des cirrhoses, atrophiques ou hypertrophiques, veineuses ou même biliaires, avec sidérose surajoutée et liée à l'existence d'un processus hémolytique. Ces cirrhoses avec hémolyse ont déjà été étudiées dans les chapitres précédents. — Au second répondent les cirrhoses pigmentaires paludéennes, où au pigment ferrique vient s'ajouter la mélanine, pigment noir d'origine parasitaire. Dans le troisième enfin, le plus important, entrent les cirrhoses pigmentaires des diabétiques. C'est *le diabète bronzé* que nous aurons plus spécialement en vue dans cette étude.

Les cirrhoses pigmentaires, celles surtout des diabétiques, malgré leur rareté relative, ont été l'objet de multiples recherches tant au point de vue clinique qu'anatomique. Nous n'avons pourtant guère pu relever que 6 observations avec examens de sang assez complets.

Obs. CX. --- *Diabète bronzé* (Jeanselme, 1897). Chez un malade atteint de diabète bronzé, un examen de sang resta à peu près négatif :

GR : 3.800.000 Hgb. : 90 GB : Chiffre normal.

Les hématoblastes, en nombre normal lors d'un premier examen, étaient peu nombreux une semaine avant la mort.

Coagulabilité et rétraction du caillot normales.

Ni pigments, ni urobiline dans le sérum, ni granulations.

Epreuve d'Erhlich négative.

Obs. CXI. — *Diabète par hyperhépatie et cirrhose pigmentaire* (Gilbert, Castaigne et Lereboullet, 1900). Ed. X..., 35 ans, obèse, alcoolique. Depuis 7 à 8 ans : coloration bronzée des téguments et amaigrissement progressif. Depuis un an seulement la glycosurie a été constatée (80 gr. de sucre).

A l'examen : subictère ; foie volumineux, surtout dans son lobe gauche, ferme et indolent. Rate volumineuse (16 cm.), ferme et indolente. Ni ascite, ni circulation collatérale. Selles colorées. Hypertension et bruit de galop.

Urines : 2.000 à 2.500 c^3. Sucre : 80 gr. (par 24 heures). Urée : 26 gr. 48. Traces de pigments biliaires. Ni urobiline, ni indican. Glycosurie accrue par l'opothérapie hépatique.

Sang : GR. : 3.333.600 Val. glob. : 0,86 Rich. glob. : 2.868.728 GB. : 12.710. PN. : 76 Mon. : 21,5 PE. : 2,5. Sérum très riche en pigments biliaires.

Obs. CXII (Duvernay 1905). — Femme de 47 ans. Ascite abondante et double épanchement pleural de nature hémorragique. Ecchymoses sous-conjonctivales survenues sans cause apparente. Souffles cardio-vasculaires de nature anémique. Souffle oculaire. Teinte bronzée des téguments, cholémie (le sérum donne avec AzO^3H un anneau vert). GR : 1.922.000 PE : 3.

Le foie n'est pas hypertrophié, mais la rate est grosse.

Urines : 700 gr. Urée : 10 gr. 23 0/00 Az. total : 12 gr. 40. Pas de pigments biliaires.

Le liquide d'ascite contient des lymphocytes (31 0/0), des cellules péritonéales (20 0/0), des globules rouges (28 0/0), quelques mono-

nucléaires et polynucléaires. L'ascite ponctionnée plusieurs fois se reproduit. Insuffisance hépatique.

Dans le sang : pas d'anisocytose marquée, pas de formes globulaires anormales, pas de masses pigmentaires.

Mort dans le coma. A l'*autopsie* : hémosidérose viscérale diffuse (foie, reins, rate...)

Obs. CXIII. — *Sur un cas de cirrhose pigmentaire avec anémie* (Lépine et Tolot, 1907). X..., 57 ans, teinturier. Alcoolique, cirrhose hépatique évidente avec ascite et circulation complémentaire. Foie et rate un peu gros, anémie.

Sang : GR : 2,300.000 Rich. glob. : 1.500.000.

Urines : urée 5 gr. Pas de sucre.

Mort dans un état de dépression profonde.

Foie : 1750 gr., un peu dur, chamois, sclérose portale, annulaire et périlobulaire. Surcharge graisseuse et ferrugineuse considérable (241 à 291 millig. de Fer pour 1000 gr. de foie, soit 10 fois plus que normalement).

Rate : 280 gr., très molle. Moelle sternale, très rouge. Reins : riches en fer, lésions typiques de néphrite interstitielle. Pancréas peu lésé.

Obs. CXIV. — *Cirrhose bronzée avec fragilité globulaire* (Gouget 1910). Homme de 43 ans, livreur, ayant eu jadis une fièvre typhoïde et une congestion pulmonaire. Début de la maladie, il y a 6 mois : légers frissons, fatigues, pesanteur dans l'hypochondre droit, hémorroïdes, puis ictère avec coloration bronzée de la face et des mains, selles colorées, diminution de l'appétit, épistaxis répétées.

A l'examen : teinte brun mat des parties découvertes ou normalement pigmentées ; — subictère sans réactions de Gmelin, ni de Haycraft dans les urines ; — foie volumineux, lisse et ferme ; — pas d'ascite ; — matité splénique augmentée.

Urines : de 1000 à 2500 c^3, pas d'albumine. Urée : de 27 à 36 gr. par jour, indican.

Sang : GR : 4.460.000 Hgb : 80 ; ni anisocytose, ni hématies nucléées. Hématies granuleuses. GB : 10.000 PN : 68 L et Mon : 31 PE : 1. Pas de pigment ocre.

Rés. globul. : 1er examen : $H_1 = 0,48$ $H_2 = 0,40$ $H_3 = 0,36$.
2e examen : $H_1 = 0,52$ $H_2 = 0,42$ $H_3 = 0,34$.

Résist. globul. normale vis-à-vis d'un sérum humain et moindre vis-à-vis d'un sérum de chien (1/2 c^3 pour 1 goutte de globules lavés). Pas d'hémolysines.

Obs. CXV. — *Hémolyse et cirrhose pigmentaire chez un diabétique* (Chalier et Nové-Josserand, 1912). Homme de 72 ans, éthylique ; diabétique depuis 3 ans 1/2. Début de l'affection actuelle, il y a 1 an 1/2 : perte des forces, amaigrissement de 20 kilos ; coloration de plus en plus bronzée et uniforme des téguments, sans pigmentation des muqueuses, foie gros, rate grosse comme une paume de main. Ascite et circulation complémentaire (2 ponctions ont ramené 13 litres de liquide chyliforme ne contenant pas de sucre, mais des traces d'urée et de nombreux lymphocytes)

Urines: ni polyurie, ni albuminurie ; traces de sucre (Boulud) D. 1020 ; urée : 15 gr. par 24 heures (régime lacté) ; coefficient azoturique : 75 ; chlorures diminués ; acidité : 0.92 ; ammoniaque : 0,96.

Résist. globul. (Hém. déplasmatisées) : $H_1 = 0,58$ $H_2 = 0,52$ $H_3 = 0,32$.

Glycémie : 3 gr. 60 pour 1000.

Mort par cachexie progressive.

Autopsie. Foie atrophié (950 gr.) Périhépatite ; cirrhose annulaire typique avec surcharge pigmentaire ferrugineuse très marquée dans les cellules et les espaces interstitiels.

Rate : 380 gr. Périsplénite Surcharge ferrugineuse également intense.

Globules rouges. — Leur nombre, bien qu'assez variable est en général diminué. Il n'y avait hyperglobulie que dans un seul cas d'Osler. Dans un cas de Wilk, le chiffre des hématies est normal. Dans 4 cas, il est supérieur à 4.000.000 : cas de Walker, de Gouget (4.460.000 : de Leva (4.360.000) ; de Ferraninni (4.300.000) Deux fois, il varie entre 3.000.000 et 4.000.000. 3.800.000 (Jeanselme), 3.333.600 (Gilbert, Castaigne et Lereboullet). Dans le cas de Lépine et Tolot, on comptait 2.300.000 GR ; on en comptait 1.922.000 seulement dans celui de Duvernay.

La valeur globulaire est presque normale : elle est de 0,90 dans le cas de Jeanselme; de 0,86 dans celui de Gilbert, Castaigne et Lereboullet (Rich. glob : 2,868,728; de 0,80 dans celui de Gouget, de 0,75 dans ceux de Leva et Ferraninni. La richesse globulaire dans le cas de Lépine et Tolot était seulement de 1.500.000.

Gouget et Duvernay notent l'absence d'anisocytose et d'hématies nucléées.

La résistance globulaire, recherchée 3 fois seulement, s'est montrée constamment diminuée : H_1 varie de 0,48 à 0,52 dans le cas de Gouget (où existaient des hématies granuleuses). H_1 atteint 0,58 dans celui de Chalier et Nové-Josserand, où de plus la durée de l'hémolyse est notablement augmentée. Dans le cas de Gouget, les hématies sont également hyporésistantes vis-à-vis du sérum normalement hémolytique du chien

Il faut ici noter que dans le diabète simple la résistance est légèrement diminuée ($H_1 = 0,48$ en moyenne d'après Chalier). Elle l'est davantage chez les diabétiques acétonémiques : l'acétone ayant une action hémolytique marquée.

Dans le cas de Jeanselme les hématoblastes, en nombre normal lors d'un premier examen étaient peu nombreux une semaine avant la mort,

Le nombre des globules blancs est en général augmenté Jeanselme et Dieulafoy l'ont dans deux cas trouvé normal. Leucocytose légère dans l'observation de Wilk, plus marquée dans celles de Walker, de Gouget (10.000 GB), de Gilbert, Castaigne et Lereboullet (12.710 GB) de Ferraninni (20.000 GB). Deux fois seulement l'équilibre leucocytaire a été déterminé : légère polynucléose dans les 2 cas (obs. CXI et CXIV).

Coagulabilité et rétractilité du caillot normales dans les cas de Jeanselme et de Dieulafoy.

Gilbert et Castaigne ont trouvé en abondance des pigments biliaires dans le sérum. Ils étaient normaux et l'urobiline manquait dans l'obs. CX.

L'hémoglobinémie n'a pas été relatée : sans doute existait-elle par intermittences chez le malade de Hess et Zürhelle qui était sujet à des crises d'hémoglobinurie. L'épreuve d'Erhlich fut négative chez celui de Jeanselme et Gouget ne trouva pas d'hémolysines chez le sien.

Le taux de la glycémie était de 3 gr. 60 dans le cas de Chalier et Nové-Josserand. Il doit vraisemblablement baisser vers la fin de l'évolution de la maladie, car à ce moment la glycosurie disparaît.

Le pouvoir lipasique du sérum est souvent accru, dans les cirrhoses diabétiques du moins (Riff).

Dans les cirrhoses paludéennes, le pigment noir infiltre les globules blancs et se rencontre même à l'état de liberté dans le sérum.

En somme, légère diminution des hématies, abaissement de la valeur et de la résistance globulaires, leucocytose assez constante : tels sont les principaux caractères hématologiques des cirrhoses pigmentaires. Si l'on rapproche ces résultats de la surcharge ferrugineuse retrouvée à l'autopsie au niveau des principaux viscères (foie, rate, ganglions, reins, moelle osseuse...), on est amené à admettre que les phénomènes d'hémolyse ont dans les cirrhoses pigmentaires encore une grande importance Cela ne semble point douteux dans les cas tout récents de Gouget et de Chalier et Nové-Josserand. Il faut toutefois remarquer que pour la plupart des auteurs la sidérose n'est qu'un phénomène secondaire : elle vient compliquer une cirrhose déjà existante. Elle est due pour

certains à une élimination insuffisante du fer, liée elle-même à des altérations intestinales ou rénales. D'autres avec Castaigne la rattachent à un hyperfonctionnement du foie sclérosé et de cette hyperhépatie relèvent à la fois le diabète, l'hyperazoturie, l'accumulation de rubigine dans le foie d'abord, dans les ganglions lymphatiques et dans les organes avoisinants ensuite, dans les divers tissus et dans les glandes sudoripares en dernier lieu. Pour Chalier et Nové-Josserand, il y a hémolyse ; elle est surtout intra-splénique, mais elle n'est que surajoutée à la cirrhose : elle en est indépendante aussi bien d'ailleurs que du diabète. Il en est de même pour Gouget : « peut-être l'hémolyse légère mais prolongée produit-elle la sidérose tandis que plus abondante elle produit l'ictère et massive l'hémoglobinurie. On pourrait expliquer ainsi par une brusque recrudescence de l'hémolyse l'hémoglobinurie passagère observée par Hess et Zurhelle dans un cas de cirrhose pigmentaire alcoolique avec diabète. » Il ne semble point en tout cas que la cirrhose relève du seul processus hémolytique (cf. les recherches anatomo-cliniques négatives de Widal et de ses élèves...)

En conclusion : pour la plupart des auteurs, il n'y aurait point de cirrhose pigmentaire sans hémolyse exagérée ; pour d'autres, dans certains cas au moins, il ne faudrait incriminer qu'un trouble fonctionnel du foie. L'intérêt de nouvelles recherches hématologiques dans les cirrhoses pigmentaires semble évident : seules elles permettront de résoudre « l'équation pathogénique et clinique » (Chauffard) du diabète bronzé.

CHAPITRE VIII

HÉMATOLOGIE DE LA MALADIE (OU SYNDROME DE BANTI)

L'étude de l'hématologie des cirrhoses paraîtrait sûrement incomplète s'il n'était fait mention des altérations du sang, par ailleurs si importantes dans la maladie de Banti. Sans revenir ici sur les discussions pathogéniques, il semble établi qu'il existe un type clinique, un syndrome évoluant en trois phases successives de l'hypertrophie splénique jusqu'à l'atrophie cirrhotique du foie. Dans la première phase : anémie et splénomégalie ; — dans la phase intermédiaire : le foie devient gros, l'ictère parfois, l'oligurie, la fièvre, s'installent, — au stade terminal enfin, apparaissent tous les signes de la maladie de Laennec (atrophie du foie, ascite avec circulation complémentaire, aggravation de l'anémie).

Observations (Résumées)

Obs. CXVI. — *Osler* (*in* Cauvin). Anémie splénique et ascite chez un homme de 36 ans. GR : 2.000.000.

Obs CXVII.— *Osler* (*in* Cauvin). Homme de 58 ans. Rate énorme Atrophie du foie. Ascite.

1er examen. GR : 4.400.000 GB : 5.000 Rap. glob : 1/880.

2e examen. GR : 4.788.000 Hgb : 60 GB : 5.200 Rap. glob: 1/920 PN : 40.

Obs. CXVIII. — *Osler* (*in* Cauvin). GR : 4.208.000 Hgb : 45 GB : 4.000 Rap. glob : 1/1052 PN : 65.6.

Obs. CXIX. — *Rieder* (*in* Cauvin). Homme de 34 ans. Hypertrophie de la rate et ascite.

1er examen. GR : 3.810 000 Hgb : 32 GB : 1.400 Rap. glob : 1/2720.

2e examen. GR : 2.478.570 Hgb : 40 PN : 41,4.

3e examen. GR : 2.520.000 Hgb : 46 GB : 1.400 Rap. glob : 1/1800.

Obs. CXX. — *Rieder* (*in* Cauvin). Homme de 40 ans. Anémie grave. Ascite. Hypertrophie de la rate. Hgb : 41 GB : 5.600 PN : 41.

Obs. CXXI. — *Bierens de Haan* (*in* Cauvin). Homme de 42 ans. Hémorragies répétées. Grosse rate. Atrophie du foie. Ascite.

GR : 2 500.000 Hgb : 44 GB : 2.100 Rap. glob : 1/1195.

Obs. CXXII. — *Senator* (in Cauvin). Homme de 32 ans. Anémie splénique. Ascite. Hémorragies stomacales et intestinales répétées. Purpura. Au 10e mois de l'observation : névrite du crural. Rhumatisme articulaire. Troubles digestifs tenaces.

GR : 4.320.000 Hgb : 50 GB : 1.800 Rap. glo : 1/2400 PN : 40.

Obs. CXXIII. — *Senator* (*in* Cauvin). Homme de 34 ans. Anémie splénique. Ictère léger. Ascite 9 ans après le début de l'affection. 2 ponctions en un mois (25 litres de liquide). Huit mois après, l'ascite n'était pas revenue. Enorme tuméfaction de la rate (31 cm 5).

1er examen. GR : 3.900.000 Hgb : 50 GB : 6.500 Rap. glob : 1/600.

2e examen. GR : 5.800.000 Hgb : 5000 GB : 3.900 Rap. glob : 1/1500.

Obs. CXXIV. — *Pribram* (*in* Cauvin). Anémie splénique avec cirrhose.

1er examen. GR : 3.600.000 Hgb . 60 GB : 2.000.

2e examen. GR ; 3.500.000 Hgb ; 45 GB : 2.100 PN : 45 L : 42 Mon : 10 PE : 3.

Obs. CXXV. — *Micheli* (in Cauvin). Femme de 53 ans. Tumeur splénique avec anémie. Atrophie du foie et ascite. Albuminurie et et urobilinurie.

1er examen. GR : 2.300.000 Hgb : 35 Vol. glob : 0,76 GB : 3.688 Rap. glob. : 1/650 Mon : 42 PN : 58.

2e examen. GR : 2.500.000 Hgb : 75 GB : 4.000 Rap. glob : 1|625.

3e examen. GR : 2.800.000 Hgb : 35 Val. glob. : 0,62 GB : 4.500 Rap. glob. : 1|577.

4e examen. GR : 2.600.000 Hgb : 30 Val. glob. : 0,62 GB : 3.800 Rap. glob : 1|852.

Obs. CXXVI. — *Micheli* (*in* Cauvin). Jeune homme de 16 ans. Tuméfaction de la rate. Urobilinurie. Splénectomie. Foie d'apparence granuleuse. Mort.

1er examen. GR : 4.068.000 Hgb : 85 GB : 3.000 Rap. glob : 1|1356 PN : 47,7 L : 34,5 Mon : 11,9 PE : 5,9.

2e examen. GR : 4.080.000 Hgb : 80 GB : 2.500 Rap. glob : 1|1790 PN : 45,5 L : 37 Mon : 11,3 PE : 6,2.

Obs CXXVII. — *Micheli* (*in* Cauvin). Femme de 48 ans, Hémorragies répétées Ecchymoses sous.cutanées et sous-muqueuses. Anémie. Grosse rate. Urines rares.

1er examen. GR : 3.525.000 Hgb : 45 Val. glob : 0,67 GB : 7.000 Rap. globul. : 1|395.

2e examen. GR : 3.464.000 Hgb : 50 Val. glob : 0.67 GB : 2.320 Rap. globul : 1|1493.

3e examen. GR : 4.875.000 Hgb : 55 Val. glob : 0.56 GB : 2.660 Rap. globul. : 1|1832.

Obs. CXXVIII. — *Micheli* (*in* Cauvin). Femme de 41 ans. Anémie splénique (1er stade de la maladie).

1er examen. GR : 3.600.000 Hgb : 50 V. glob : 0.69 GB : 3.400 Rap. glob : 1|1038 PN : 57.8 L 30 Mon : 10,2 PE : 2.

2e examen. GR : 4.000.000 Hgb : 55 V. glob : 0.68 GB : 4.000 Rap. glob ; 1|1000 PN : 55 L : 35.7 Mon : 6,6 PE : 2,7.

Obs. CXXIX. — *Micheli* (in Cauvin). Femme de 25. Anémie splénique (1er stade de la maladie de Banti).

1er examen. GR : 5.400.000 Val. glob : 0,71 GB : 3.200 PN : 79 L : 16 Mon : 3 PE : 1,5

2e examen. GR : 5.700.000 V. glob : 0,68 GB : 2 800 PN : 75 L : 20,5 Mon : 3 PE : 1,5.

3e examen. GR : 5.519.000 V. glob : 0,68 GB : 2.400 PN : 77,5 L : 18,5 Mon : 2 PE : 0.

Obs. CXXX. — *Micheli* (*in* Cauvin). Femme de 45 ans. Tuméfaction de la rate. Splénectomie. Foie d'apparence granuleuse, sillonné de bandes blanchâtres.

1er examen. GR : 3.500.000 V. glob : 0,70 GB : 3.600 Rap. glob : 1|1166 PN : 52,5 L : 39,5 Mon ; 8,5 PE : 0,5.

2e examen. GR : 4.000.000 V. glob : 0,68 GB : 2.470 Rap. glob : 1|1619 PN : 44 L : 45 Mon : 10,5 PE : 0,5.

3e examen. GR : 4.500.000 V. glob : 0,61 GB : 2.820 Rap. glob : 1|1595 PN : 46 L : 41 Mon : 12,5 PE : 1,5.

4e examen. (Splénectomie, période des complications). GB : 18.000 PN : 76,5 L : 18 Mon : 3,5 PE : 1,05 PB : 0,5.

5e examen. (Guérison des complications). GR : 4.200.000 Hgb : 50 V. glob : 0,52 GB : 12.200 Rap. glob : 1|344 PN : 30,3 L : 53 Mon : 14 PE : 3,7.

Obs. CXXXI. — *Sabrazès et Cauvin* (1904). Splénomégalie avec anémie, datant de 5 ans. Foie normal. Ascite à dater du 18 juin. Sommet gauche suspect.

17 juin. GR : 3.453.000 Hgb : 30 V. glob ; 0,43 GB : 2.214 Rap. glob : 1|1550.

26 juin. GR : 4.036.200 Hgb : 50 V. glob : 0,61 GB : 1.550 Rap. glob : 1|2604 PN : 58 L : 23,8 Mon : 15,4 PE : 1,4.

Autopsie : Rate énorme (2.750 gr.) et scléreuse. Foie clouté, atrophique (700 gr.) avec lésions de cirrhose annulaire. Sclérose rénale.

Obs. CXXXII. *Suleyman Nouman B.* 1906. — M. A..., 24 ans. Paludisme. Un an après les premiers accès : splénomégalie. A l'examen : grosse rate (27 cmc.). Foie volumineux. Pas d'ascite. Adynamie. Etat anémique sans troubles digestifs. Poids : 61 kil.

GR : 2.400.000 Hgb : 41 GB : 5.500

Aucune altération globulaire, aucun parasite. Oligurie (0 gr. 75 d'acide urique) :

Après 2 mois de traitement arsenical (arrhénal) : GR : 3.300.000 Hgb : 61 GB : 5.300 Poids : 61 kil. 5.

Après 3 mois : GR : 3.500.000. Hgb : 75 GB : 8.000 Poids : 63 kil. 4.

Après 6 mois : GR : 4.360.000. Hgb : 78 GB : 6.880 Poids : 67 kil. 5.

Obs CXXXIII *Suleyman Nouman B.* 1906 — A. A., 37 ans. Paludisme jusqu'à 34 ans. Depuis, affaiblissement et inappétence. Rate volumineuse. Foie palpable. Ascite. Fièvre (qui céda en 6 jours à la quinine). GR : 2.800.000 Hgb : 49 GB : 6.500.

Après 40 jours de traitement arsenical (arrhénal) : GR 3.600.000 Hgb : 69 GB : 6.500.

Obs CXXXIV. *Suleyman Nouman B.* 1906. — A. P., 28 ans. Rougeole et variole dans l'enfance. Paludisme à 26 ans. Epistaxis fréquentes. Tendance à l'hémophilie. OEdèmes des paupières et des membres inférieurs. Appétit nul. Diarrhée. Rate volumineuse. Foie normal. Pas d'ascite.

GR : 1.500.000 Hgb : 36 GB : 6.000. Pas de plasmodies.

Fièvre qui céda à la quinine, 0 gr. 35 d'acide urique dans les urines. 7 jours après le premier examen : GB : 2.704.000 Hgb : 46 GB : 6.000.

Obs. CXXXV. *Caillaud* 1906. Femme de 36 ans. Ni syphilis. Ni alcoolisme. Ni paludisme. 3 enfants bien portants. Il y a 10 ans peu après son premier accouchement : œdèmes et grosse rate. Depuis, affaiblissement, pesanteurs dans l'hypochondre gauche, troubles gastro-intestinaux et melœna à deux reprises. Il y a 4 mois, après le troisième accouchement, œdèmes des membres inférieurs et ascite ; depuis, 5 fois ponctionnée.

Examen : Mauvais état général, amaigrissement, œdème, ascite. Par ponction (13 novembre 1904) on retire 16 litres de liquide jaune, faiblement opalescent (Alcalin ; D : 1.009,8 ; Urée : traces ; Chlorures : 7 gr. 6 ; Albumine totale : 3 gr. 50 o/o ; Glycose :

traces ; Phosphates : 0 gr. 47). Rate volumineuse. Foie normal. Glycosurie alimentaire négative. Diarrhée. Soif intense. Souffles vasculaires anémiques.

Sang : GR : 3.565 000. Le nombre des GB ne paraît pas dépasser la normale.

Urines (13 novembre) : 350 cmc. Urée : 8 gr. 95. Ac. urique : 0 gr., 095. Ac. phosphorique : 0,118. Chlorure de sodium : 2 gr. 38. Indican. Pas de glycose. Traces d'albumine.

19 novembre : Splénectomie. La diarrhée persiste. Vomissements. Réapparition de l'ascite 4 jours après et mort le 3 décembre.

Autopsie : Pas de péritonite. Plaie opératoire cicatrisée.

Foie : Légèrement atrophié et granuleux. Cirrhose annulaire et périvasculaire prédominant dans les espaces portes et dissociant le parenchyme hépatique altéré en certains points.

Rate : 1132 gram. Lisse et unie. Capsule épaissie. Pulpe scléreuse. Développement anormal du tissu fibreux réticulaire. Sclérose périvasculaire intense. Transformation fibreuse des corpuscules de Malpighi. Les éléments cellulaires de la pulpe sont groupés sur le pourtour des mailles du réticulum.

Reins normaux. Intestin très congestionné et épaissi sur une longueur de 3 mètres environ. Forte dilatation des vaisseaux mésentériques au niveau des anses malades.

Obs. CXXXVI. *Rubinato.* 1907. — Stella V... (Laparotomie).

9 nov. 1905. — GR : 2,170,000 Hgb : 25 GB : 2,480 PN : 67,77 L : 22,22 MM : 4,44 Myél. : 1,11 F. de passage : 3,33 F. en destruction : 1,11 GR : nuclées : 27 par mmc³.

Rés. glob. : $H_1 = 0,54$ $H_2 = 0,40$ $H_3 = 0,34$ Alcalinité : 0,144 D : 1031 Plaquettes rares. Temps de coagulation retardé.

9 avril 1906. — GR : 3,174,000 Hgb : 45 GB : 10,540 PN : 52,24 L : 3,26 MM : 32,61 GM : 6,11 PB : 1,22 F. de passage : 4,08 F. en destruction : 0,44 Hém. nucléées : 259 par mmc³.

Obs. CXXXVII. *Rubinato.* 1907. — G. M. . (Laparotomie).

Maxim. GR : 3,038,000 Hgb. : 55 GB : 2,480 PN : 76,71 L : 19,25 MM : 10,73 GM : 2,23 PB : 1,94 Myc. : 0,97 F. de pass. . 2,92 F. en dest. : 1,62 Hém. nuclées : 34 par mmc³.

Minim. GR : 2,015,000 Hgb : 50 GB : 1240 PN : 72,40 L : 10,73

MM : 4,33 GM : 0,32 PB : 0,45 Myc. : 0,20 F. de pass. : 0,48 F. en dest. : 0,48 Hém. nucléées : 11 par mmc³. Plaquettes rares et hypertrophiques (moyenne de plusieurs calculs).

Obs. CXXXVIII. *Rubinato*, 1907. — M. P... (Fin de l'évolution).

Maxim. GR : 4.154.000 Hgb : 50 GB : 3720 PN : 61,66 L : 24,83 MM : 4,76 GM : 4,51 PB : 1,13 F. de pass. : 1,05 F. en dest. : 1,05 Hém. nucléées : 63 par mmc³.

Minim. GR : 2.883.000 Hgb : 45 GB : 1240 PN : 71,88 L : 26,5 MM : 0,62 GM : 0,60 : PB : 0,60 F. de pass. : 0,78 Hém. nucléées : 14 par mmc³.

Plaquettes assez nombreuses (moyenne de plusieurs calculs).

Obs. XXXIX. *Œttinger et Fiessinger*. 1907. — Coul... Jules, 65 ans. Ethylique. Depuis 3 ans : troubles digestifs, épistaxis, augmentation du volume du ventre. Un an plus tard, en 1902, très légère ascite avec hypertrophie assez marquée de la rate.

Un examen de sang, alors pratiqué, montra une légère anémie sans leucocytose qualitative ni quantitative.

Urines : 2.000 c³. Urée : 30 gr. 75. Urobiline abondante.

L'ascite augmenta ; plusieurs paracentèses furent nécessaires. Mort le 22 janvier 1905 au milieu d'accidents ataxo-adynamiques.

Autopsie. Foie : 395 gr. Cirrhose monoveineuse, périportale au début, respectant les lobules et les veines sus-hépatiques.

Rate : 129 gr. Sclérose pulpaire. Phlébite ancienne et thrombose des veines. A noter surtout l'existence d'une ancienne phlébite spléno-portale avec oblitération récente.

Obs. CXL. — *Œttinger et Fiessinger* (1907). D..., 51 ans, chauffeur. Début de la maladie il y a 6 ans.

A l'examen : ascite considérable, œdème des membres inférieurs, rate énorme, foie atrophié.

Sang. (Janvier 1904) : GR : 3.500.000 Hgb : 65 GB : 3.500 PN : 67 M et PM : 7,4 GM : 22 PE : 3,6.

Un normoblaste sur plusieurs préparations. Caillot peu rétractile après 48 heures. Coagulation lente. — Mort en mars 1906, par affaiblissement et adynamie progressifs.

Autopsie : Foie : 1.770 gr. Cirrhose monoveineuse périportale.

Veines sus-hépatiques indemnes. Dégénérescence granulo-graisseuse des cellules hépatiques.

Rate : 1.200 gr. Capsule épaissie. Travées fibreuses volumineuses. Congestion pulpaire. Quelques figures macrophagiques. Surcharge pigmentaire. Ancienne phlébite spléno-portale avec thrombose oblitérante.

Obs. CXLI. — *M. de Banti au début* (Umber, 1911). Splénomégalie. Ictère. Anémie : GR : 2.262.000 Hgb : 50.

Après splénectomie : l'ictère disparaît, le taux des hématies devient normal. Les globules blancs, d'abord augmentés, diminuent ensuite très rapidement avec tendance à une légère éosinophilie et à la lymphocytose. Trois mois plus tard, guérison complète.

Obs. CXLII. — *Œttinger et P.-L. Marie* (1911). P. L... Eugène, 39 ans, galochier. Ni éthylisme, ni paludisme, ni syphilis, ni tuberculose. Longtemps regardé comme atteint d'ulcère gastrique (hématémèses répétées.) Depuis 1908 : diarrhée persistante et splénomégalie.

Juillet 1910. Sujet amaigri. Léger subictère. Pas d'ascite. Foie normal. Rate volumineuse (21 cm/19), ferme et indolore. Pas d'adénopathies.

Urines : 1.250 c^3. Urée : 19 gr. 10 (par 24 heures). Ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires. Urobiline abondante. Indican.

Sang. 12 juillet : GR : 4.520.000 Hgb : 50 GB : 3.400.

14 juillet : GR : 4.360.000 Hgb : 50 GB : 3.200 PN : 58 L et M. Mon : 27 GM : 10 PE : 2 PB : 1 F. de trans : 2 H. nucléées : 1.

Coagulation : en tube flambé de huit millim., elle débute en 3 minutes et est complète en 5. Caillot très rétractile.

Rés. globul. (h. déplasmatisées) : $H_1 = 0,44$ $H_3 = 0,24$.

Auto et isoagglutination négatives.— Pas d'autolysines. — Recherches des pigments biliaires dans le sérum : très légèrement positive. — Pas d'urobilinémie. — R. de Weinberg et de Wassermann : négatives.

Splénectomie : hémorragie abondante. — Mort 7 jours après.

Autopsie : Rate : 1.015 gr. Capsule épaissie. Sclérose pulpaire avec

épaississement considérable du tissu réticulé et intégrité relative des follicules : lésions caractéristiques de la fibroadénie de Banti.

Foie : 1.450 gr. Capsule épaissie. Cirrhose périportale au début caractérisée par la présence dans les espaces portes agrandis de petits ilôts de tissu conjonctif riche en cellules embryonnaires et se prolongeant par des fibrilles collagènes entre les trabécules périphériques des lobules. Pas de pigment ferrique dans les cellules hépatiques d'ailleurs normales.

Endophlébite sclérosante très prononcée de la veine splénique depuis le hile de la rate jusqu'à la fusion avec la mésaraïque inférieure.

Obs. CXLIII. — *J. Bret et Cordier* (1911). Louis Sq. ., employé au chemin de fer. 55 ans. Ni tuberculose, ni syphilis. Ethylisme modéré. Deux pneumonies en 1901 et en 1902. Dès cette époque existait la splénomégalie. De 1903 à 1906 le malade eut des épistaxis répétées et quelques troubles digestifs. Congestion pulmonaire en 1906 et purpura. En février 1907 : ascite. En mars, avril : épistaxis, hématémèses. Mort par pneumonie gauche après huit paracentèses.

Sang : 4 examens ont été pratiqués.

10 mai. GR : 3.200.000 V glob : 54 GB : 4.240 PN : 62 L : 26 Mon : 7,6 PE : 4 PB : 6,4 Myc : 0.

10 juin. GR : 2.820.000 V. glob : 49 GB : 3.400 PN : 66 L ; 24,9 Mon : 6 PE : 3 PB : 0,1 Myc : 0.

11 juillet. GR : 2.980.000 V. glob : 57 GB : 3.700 PN : 68 L : 23 Mon : 6 PE : 3 PB : 0 Myc : 0.

14 août. GR : 2.140.000 V. glob : 54 GB : 3.190 PN : 64 L : 24 Mon : 8 PE : 3,5 PB : 0,5 Myc : 0.

Liquide d'ascite : D : 1,017. Culot insignifiant formé de cellules endothéliales, globules rouges, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles par parties égales.

Urines : Elimination normale du bleu. 7 grammes d'urée par 24 heures.

Autopsie : pas de signes de reviviscence de la moelle osseuse.

Rate : 1 900 gr. Lisse, sans périhépatite , ferme et rouge sombre. Capsule peu épaissie. Sclérose marquée très ancienne et à point de départ vasculaire. Corpuscules relativement bien conservés. Veines spléniques peu lésées (l'une d'entre elles présente, au niveau du hile, des lésions discrètes d'endophlébite).

Foie : 1.250 gr. Jaune ocre. Clouté. Dur et scléreux. Périhépatite légère. Pas de calculs. Lésions de cirrhose biveineuse, peu marquées toutefois au niveau de la veine sus-hépatique. Parenchyme hépatique à peine lésé.

Le poids spécifique du sang et son alcalinité seraient diminués : ils étaient respectivement de 1,031 et de 0,144 chez un malade de Rubinato.

L'examen microscopique a parfois montré le plasmode du paludisme (Suleyman Nouman) ou l'agent spécifique du Kala-azar, la Leishmania-Donovani. Marchand (1904) a décrit des protozaires dans le sang splénique. Les hémocultures par contre ont toujours été stériles chez les malades de Senator.

Globules rouges. Dans les 28 obervations que nous avons réunies plus haut, 51 numérations ont été pratiquées Le taux des hématies est :

1 fois	inférieur à 2.000.000.	(soit 2 o/o des cas)
17 fois	de 2.000 000 à 3.000.000.	(soit 33 o/o des cas)
25 fois	de 3.000.000 à 4.000.000.	(soit 49 o/o des cas)
4 fois	de 4.000.000 à 4.500.000.	(soit 8 o/o des cas)
4 fois	supérieur à 5.000.000.	(soit 8 o/o des cas)

soit une moyenne globale d'environ 3.420.000 GR.

Cette hypoglobulie est regardée comme caractéristique : Banti l'évalue à 3.000.000 ou 4.000.000 ; Rieux à 2.000.000 ou 3.000.000. Mais le taux globulaire varie dans de larges limites : s'il s'abaisse parfois jusqu'à 1.600.000 (obs. CXXXIV) il atteint et garde dans certains cas une valeur égale ou même supérieure à la normale (obs. CXVII, CXXIII, CXXVII, CXXVIII, CXXIX, CXXX, CXLII). Il est abaissé lorsque surtout le processus cirrhotique est très accentué, à la période terminale par conséquent. Sans doute alors l'insuffisance hépatique, les paracen-

tèses, les diarrhées profuses, les hémorragies agissent-elles comme dans la maladie de Laennec. Il n'est point rare, au contraire, que le taux des hématies soit normal ou même légèrement augmenté lorsque le processus cirrhotique est encore discret, à la phase initiale de l'affection. Une hyperglobulie transitoire se peut pourtant noter, dans le cours de son évolution, précédée alors et même suivie d'hypoglobulie. La splénectomie, quand elle réalise la guérison de l'affection, d'ailleurs encore au début le plus souvent, entraîne un relèvement du chiffre des globules rouges, relèvement parfois progressif et définitif, parfois aussi simplement passager. Il en peut être de même du traitement arsenical (Suleyman Nouman B.) ou ferrugineux. Le taux globulaire n'est pas sans présenter, rarement d'ailleurs, des variations encore inexpliquées et déconcertantes. L'hyperglobulie n'a-t-elle pas, dans certains cas, fait suite, durant le stade terminal, à une hypoglobulie antérieure. C'est devant de pareils faits que Cheinisse, Gilbert et Lereboullet ont dénié toute valeur pathognomonique aux données de l'hématologie.

L'hypoglobulie est néanmoins de règle : c'est elle que l'on relève le plus souvent et le plus constamment. Elle est liée vraisemblablement à un fonctionnement défectueux des organes hématopoïétiques, à une hémolyse de siège splénique pour Gauckler et Maragliano.

L'hypochromémie, la diminution du taux de l'hémoglobine et de la valeur globulaire, sont des plus caractéristiques et manquent bien rarement. Cette dernière est généralement en rapport direct avec le nombre des hématies : très faible quand l'anémie est elle-même très prononcée, elle se relève et redevient normale lorsqu'après splénectomie s'installe la guérison. Il n'en est d'ailleurs pas toujours ainsi : Micheli et Senator ont vu chez plu-

sieurs malades soumis à un traitement médical (fer, arsenic) le taux globulaire augmenter tandis que, celui de l'hémoglobine restant fixe, la valeur globulaire diminuait d'autant. Dans nos observations, nous la trouvons oscillant 3 fois seulement entre 0,70 et 0,80 ; 41 fois entre 0,60 et 0,70 ; 5 fois entre 0,50 et 0,60 ; 2 fois elle restait inférieure à 0,50, Soit une moyenne de 0,62. De même le taux de l'hémoglobine déterminé 38 fois, est 7 fois inférieur à 40 °/₀ ; il varie 11 fois de 40 à 50 °/₀ ; 14 fois de 50 à 60 °/₀ ; 6 fois seulement de 60 à 90 °/₀, soit une moyenne de 48 °/₀.

La résistance globulaire n'a été encore étudiée que de façon très insuffisante. Rieux la croit augmentée. Elle serait diminuée pour Rubinato. En fait, l'hémolyse initiale se produisait à 0,36 dans le cas de Rieux ; à 0,44 dans celui de Œttinger et de P.-L. Marie ; à 0,51 chez la malade de Rubinato.

Peu d'altérations morphologiques des hématies. L'anisocytose et la poïkilocytose manqueraient pour Rieux. Banti, Cauvin et plus tard Bret et Cordier signalent pourtant la fréquence de la microcythémie. La polychromatophilie fait défaut : les globules rouges sont tous orthochromatiques (Engel). Les hématies granuleuses ou à granulations basophiles n'ont pas été recherchées ou manquent. Les hématies nucléées sont exceptionnelles. Rubinato, dans ses 3 cas en a pourtant trouvé de 14 à 62 et à 259 par millim. cube. La moelle osseuse les laisse diffuser dans le sang à la suite des hémorragies abondantes (Rieux).

Les hématoblastes sont plutôt rares : Rieux a vu dans un cas des plaquettes hypertrophiques.

Globules blancs. — Nous avons pu rassembler 49 numérations de leucocytes. Le nombre de ces derniers est :

6 fois inférieur à 2 000....	(12 o/o environ)
27 fois de 2.000 à 4.000....	(54 o/o environ)
9 fois de 4.000 à 6.000....	(18 o/o environ)
4 fois de 6.000 à 8.000....	(8 o/o environ)
3 fois supérieur à 10.000..	(6 o/o environ)

Soit une moyenne leucocytaire de 3.560. La leucopénie existe dans près de 90 °/₀ des cas. Elle était dès longtemps connue. Banti, Cauvin, Rubinato, Rieux, Bret et Cordier la signalent comme à peu près constante, du moins à un stade assez avancé de la maladie. Une leucocytose normale ou même légèrement augmentée se peut pourtant observer. La malade de Rubinato avait 10.000 G B ; Banti en a compté jusqu'à 10.000. Il est assez banal de voir leur taux s'exagérer notablement après splénectomie (obs. CXXX) en même temps souvent que celui des hématies (cas de Micheli et Allaria, *in* Cauvin), ou, de façon d'ailleurs passagère, à la faveur de certaines infections aiguës intercurrentes (Senator). La leucopénie existait pourtant chez un malade de Suleyman, en pleine période pyrétique, mais c'était un paludéen.

Le nombre des globules rouges et celui des globules blancs peuvent varier dans le même sens : ainsi chez deux malades de Breuer et de Senator, globules rouges, globules blancs et taux hémoleucocytaire s'élevèrent simultanément sous l'influence du traitement médical. Il n'en est point toujours de même.

La leucopénie ne semble pas être due à une destruction anormale des globules blancs : les figures de désintégration des polynucléaires ne s'observent guère dans la rate et le sérum des malades est dépourvu de toute action leucolytique sur les globules normaux (Micheli). Elle relève plus vraisemblablement de leur pénétration en quantité moindre dans la circulation générale. Et il faut voir là non

point le phénomène de chimiotaxie négative qu'incriminent certains auteurs, mais le fait des altérations fonctionnelles et de la quasi inhibition des organes hématopoïétiques, de la moelle osseuse surtout et, à un degré moindre, de la rate, des follicules clos et des ganglions lymphatiques. (Castello et Hofbauer).

La diminution du taux leucocytaire est proportionnellement bien supérieure à celle du taux des hématies. Cela ressort nettement du moins de l'étude du rapport globulaire Calculé 46 fois, 31 fois il était inférieur à 1/1000 ; 37 fois il n'atteignait point le taux normal de 1/600. Chez 4 sujets pourtant (dont les 3 paludéens de Suleyman), il oscillait entre 1/200 et 1/500.

L'équilibre leucocytaire ne présente que des modifications d'un importance et d'un intérêt secondaire. Le taux des polynucléaires neutrophiles dépasse rarement la normale (Bret et Cordier). D'après 32 numérations, on en peut fixer le pourcentage, légèrement abaissé, à 58 environ : 7 fois seulement, il est supérieur à 70. C'est aux dépens des neutrophiles que se font en général les leucocytoses transitoires qui accompagnent maintes infections. La polynucléose, après splénectomie, est l'indice d'une complication, le plus souvent d'une suppuration. Quand survient la guérison, elle fait place à une lymphocytose très marquée (Micheli. Obs. CXXX). Les mastzellen ne sont signalés ni par Sabrazès et Cauvin, ni par Devic et Rieux : Rubinato, chez ses trois malades, les a pourtant trouvés à un taux supérieur au taux normal de 0,50. Bret et Cordier, Œttinger et P. L. Marie notent également leur présence. Les éosinophiles, rares pour Rubinato, normaux pour Cauvin, sont rencontrés par la plupart des auteurs dans des proportions assez variables (de 0,5 à 6,2 p. 100). Il est intéressant de relever l'éosinophilie

légère consécutive à la splénectomie (Umber, Micheli) : on sait que cette intervention réalise de même chez l'animal une augmentation parfois considérable du taux des acidophiles. C'est généralement en faveur des mononucléaires que se produisent les modifications de la formule leucocytaire (Micheli, Senator, Rubinato, Rieux, Bret et Cordier). La mononucléose était particulièrement marquée chez le splénectomisé de Micheli : son taux n'était pas inférieur à 67 0/0 (obs. CXXX). Les lymphocytes prédominent le plus souvent. Moyens et gros mononucléaires sont essentiellement variables. D'après les observations résumées plus haut, on peut fixer le pourcentage des mononucléaires à 36,5 environ dont 26,5 lymphocytes.

Les formes de transition sont exceptionnelles : OEttinger et P. L. Marie ne les ont rencontrées que chez quatre sujets. Seul, le médecin de Bologne a signalé la présence des myélocytes et des leucocytes en voie de dégénérescence à des taux d'ailleurs n'excédant que rarement et de peu l'unité.

Les hémorragies sont dans la maladie de Banti aussi fréquentes, aussi profuses parfois que dans la plupart des cirrhoses. La coagulation serait pourtant normale (Rieux, OEttinger et P. L. Marie). Elle était ralentie et la rétraction du caillot incomplète chez le malade d'OEttinger et Fiessinger (obs. CXL).

L'étude chimique du sérum est encore à faire. Dans un seul cas, la recherche des pigments biliaires fut très légèrement positive et celle de l'urobiline négative (OEttinger et P. L. Marie).

La toxicité du sérum serait augmentée : injecté au lapin il le tue rapidement (Sippey).

Les hémolysines (iso et autolysines) manquent. Auto et iso-agglutination négatives dans l'obs. CXLII.

L'étude biologique du sérum, la recherche des séroréactions de Wassermann, d'Arloing et Courmont serviront sans doute à mieux fixer à l'avenir l'étiologie si souvent obscure du syndrome de Banti et à dépister une syphilis acquise ou héréditaire (Chiari, Marchand, Nœgeli, Schmidt), une tuberculose jusqu'alors méconnue (Rieux).

En résumé : hypoglobulie, diminution de la valeur globulaire et de l'hémoglobine, leucopénie avec prédominance des mononucléaires, tels sont actuellement les caractères hématologiques essentiels de la maladie de Banti. Rieux insiste fort justement sur « la pauvreté réactionnelle, aussi bien dans le domaine de la série rouge que dans celui de la série leucocytaire ».

Ces altérations sanguines se rencontrent dans l'anémie pernicieuse aplastique d'Erhlich, mais ici le taux des globules rouges est moindre encore.

Des examens de sang répétés feront dépister la pseudo-leucémie splénique de Von Jacksch et Luzet : leucocytose le plus souvent marquée, à prédominance lymphocytaire, abondance des hématies nucléées.

A l'hyporésistance, aux hématies granuleuses, au subictère se reconnaîtront les anémies splénomégaliques par fragilité globulaire (Armand-Delille).

La formule de l'anémie par Leishmania (Jemma et Cannata, de Palerme) qui frappe les nourissons, est, au début du moins de ses formes subaiguës ou chroniques, semblable à celle de la maladie de Banti (hypoglobulie, hypochromémie, polychromatophilie, jamais d'hyperleucocytose, prédominance des lymphocytes) et le diagnostic serait souvent impossible, n'était la présence du parasite. Bien des auteurs n'ont-ils point d'ailleurs, combattant la théorie cryptogénétique de Banti, rattaché le syndrome,

que l'auteur italien décrivit comme une entité morbide, à diverses maladies infectieuses, dont la leishmaniose notamment, le paludisme, la tuberculose, la syphilis.

Les altérations sanguines dans les cirrhoses (altérations globulaires et modifications chimiques du sérum) sont souvent minimes, voire même nulles. Dans telle des observations que nous avons plus haut résumées, la formule tout au moins des éléments figurés est à très peu près normale. Cela est le fait surtout des cirrhoses peu avancées encore, des cirrhoses à évolution particulièrement lente, avec insuffisance hépatique tardive. Le fonctionnement des organes hématopoïétiques est dans de tels cas peu troublé et des phénomènes de suppléance ont eu d'ailleurs tout le temps de s'établir.

L'anémie, la diminution du nombre des globules rouges, peut être considérée comme constante : nous la retrouvons dans les divers types de cirrhose et dans la maladie de Banti. Elle relève le plus souvent, dans la maladie de Banti notamment, d'une insuffisance réactionnelle plus ou moins accusée de la moelle osseuse. De cette insuffisance témoignent d'autre part la rareté, l'absence fréquente même des myélocytes, des hématies nucléées (réaction médullaire), de l'anisocytose, de la poïkilocytose, des hématies polychromatophiles ou à granulations basophiles (tous éléments de régénération sanguine). Ces troubles fonctionnels de la moelle seraient, dans la maladie de Banti, dus aux toxines qui sont à l'origine des altérations spléniques. Dans les cirrhoses, l'insuffisance hépatique et l'auto-intoxication secondaire de l'organisme, plus encore que la cholémie, les semblent produire. N'avons-nous pas eu constamment l'occasion de signaler que l'hypoglobulie et l'insuffisance hépatique

ont une marche parallèle, s'accroissent et diminuent simultanément ? Aggravant l'insuffisance fonctionnelle de la moelle, les infections intercurrentes et surtout les hémorragies exagèrent la diminution du taux des hématies.

A côté de l'insuffisance hépatique, il faut assez fréquemment faire une part importante au processus hémolytique que traduisent habituellement l'hyporésistance globulaire, l'ictère, la sidérose viscérale et la réaction macrophagique de la rate. L'hémolyse intervient vraisemblablement dans la plupart des cas de cirrhose pigmentaire. L'hyporésis-n'est point exceptionnelle dans les cirrhoses veineuses : parfois, à la faveur d'une hémorragie profuse, elle semble s'exagérer et l'on voit apparaître, avec tous ses caractères hématologiques, un ictère hémolytique qui évoluera comme un ictère grave terminal.

L'hyper-résistance, notée par Vaquez,faît parfois défaut dans les cirrhoses biliaires : l'on peut même admettre une variété hémolytique de celles-ci, dans laquelle l'hémolyse prépare ou aggrave du moins l'infection causale que l'on place à l'origine de toute cirrhose de Hanot.

Dans la maladie de Banti elle-même, l'hyporésistance a été observée par divers auteurs (Maragliano, Gauckler, Rubinato).

Les études récentes sur les autolysines spléniques permettent dans des cas semblables d'attribuer l'anémie et à la rate et à la moelle osseuse.

Valeur globulaire, hémoglobine et richesse globulaire se modifient dans le même sens que le nombre des globules rouges : diminuées le plus souvent, elles n'atteignent qu'exceptionnellement, dans des anémies à forme grave (Hayem), des chiffres supérieurs à la normale.

Le taux et l'équilibre leucocytaires sont des plus variables. Dans la maladie de Banti, où préexistent les lésions

spléniques, la leucopénie est de règle ; elle est plus marquée même que l'anémie, ainsi que l'indique l'étude du rapport globulaire. Elle porte sur les polynucléaires plus encore que sur les mononucléaires et manifeste des troubles fonctionnels des divers organes leucopoïétiques (rate, ganglions, moelle osseuse).

Dans les cirrhoses veineuses, les leucocytes ne présentent des modifications intéressantes qu'à la faveur des infections ou des phénomènes hémolytiques intercurrents. On voit alors s'établir une leucocytose, leucopolynucléose le plus souvent, traduisant une activité passagère ou anormale de la moelle osseuse surtout. Cette leucocytose se retrouve d'ailleurs dans les cirrhoses (veineuses ou biliaires) avec ictère hémolytique ; elle est fréquente aussi dans les cirrhoses pigmentaires.

La leucocytose est banale dans les cirrhoses biliaires : c'est ici encore une leucopolynucléose due au fonctionnement exagéré des divers organes leucopoïétiques et notamment de la moelle.

De cette leucocytose se doivent rapprocher les cirrhoses avec pseudo-leucémie. La leucémie vraie est des plus rares : elle n'existe guère que dans l'observation de Mosse, où elle est d'ailleurs primitive. Les pseudo-leucémies observées sont les unes lymphogènes, les autres myélogènes : celles-là relèvent d'un hyperfonctionnement splénique et ganglionnaire, celles-ci d'un hyperfonctionnement médullaire dont témoigne d'ailleurs parfois, même en dehors de toute leucémie, une augmentation du taux des mastzellen (Rubinato), augmentation assez fréquemment associée à une diminution de la résistance des hématies.

Il existe donc toute une série d'intermédiaires entre la leucopénie (maladie de Banti), la leucocytose normale

(cirrhoses veineuses) ou exagérée (cirrhoses biliaires, cirrhoses avec ictère hémolytique) et les pseudo-leucémies. De même, entre les mononucléoses relatives (maladie de Banti) et les pseudo-leucémies lymphogènes d'une part, entre les polynucléoses neutrophiles et les leucémies à mastzellen d'autre part.

Il faut noter que dans les cirrhoses d'origine spécifique (cirrhoses syphilitiques, paludéennes, tuberculeuses), la formule sanguine répond assez rarement à la formule propre à ces infections. Formule variable encore dans les cirrhoses des cardiaques ou des cancéreux.

Les troubles de la coagulation manquent rarement dans les cirrhoses : ils relèvent d'une production insuffisante de fibrinogène et de thrombokinase par une cellule hépatique altérée et vraisemblablement aussi de la diminution fréquemment observée des plaquettes sanguines.

Les modifications chimiques du sérum dépendent avant tout dans les cirrhoses de la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique. — Le taux cholémimétrique est d'autant plus marqué que l'insuffisance hépatique est moindre ; il varie aussi avec l'intensité de la résorption, elle-même proportionnelle à la gêne de l'excrétion des pigments biliaires. Dans les cirrhoses avec ictère hémolytique, il doit être tenu compte de la bilirubinémie liée à l'hémolyse et vraisemblablement extrahépatique. Les sels biliaires et la cholestérine, encore insuffisamment étudiés, d'ailleurs, se retrouvent sans doute, dans les cirrhoses biliaires tout au moins et, par suite, vraisemblablement, de l'obstacle apporté par le tissu scléreux intrahépatique à l'excrétion biliaire. La cholémie de Chauffard (et l'hypoalcalinité sanguine en semble une autre manifestation) serait au contraire dissociée dans les cirrhoses avec ictère hémolytique : cholalémie et hypercholestérinémie y

feraient également défaut. Du fonctionnement de la cellule hépatique dépendraient enfin le taux de la glycémie, celui de l'urée, de l'azote résiduel et du rapport azoturique du sang. L'imperméabilité rénale accroît notablement la teneur en urée. De même agirait l'uréogénie extrahépatique admise par Robin et Fiessinger dans les cirrhoses avec ictère hémolytique où le rapport azoturique pourrait rester normal.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

I. — La notion des hépatites chroniques d'origine toxique ou infectieuse, les récentes recherches sur les ictères hémolytiques et sur l'étude chimique du sang donnent à l'hématologie des cirrhoses une grande importance.

II. — Les fonctions sanguines du foie sont, en effet, multiples. Chez le fœtus, à la période prémédullaire principalement, son rôle hématopoïétique est des plus actifs. Chez l'adulte, au contraire, il détruit les hématies vieillies De leur hémoglobine, une partie est fixée par les globules jeunes, l'autre sert à l'élaboration des pigments biliaires (qui existent normalement dans le sérum) et sans doute des acides biliaires. Le foie intervient dans les phénomènes de la coagulation du sang par le fibrinogène, la thrombokinase activante et l'antithrombine. De son bon fonctionnement et de l'intégrité de la plupart des autres glandes de l'organisme (reins, pancréas, surrénales...) dépendent l'azotémie, l'uricémie peut-être, la glycémie, la lipémie, la cholestérinémie, le coefficient de toxicité sanguine.

III. — A l'état normal, les fonctions hémolytiques du foie vont de pair avec les fonctions hémopoïétiques de la moelle osseuse et avec les fonctions hémopoïétiques et

hémolytiques de la rate. Les lipoïdes des globules rouges ne seraient point sans jouer un rôle important.

A l'état pathologique, les altérations primitives du sang ou des organes hémopoïétiques déterminent de façon constante des lésions de la glande hépatique. Elles ont été étudiées dans les divers types d'anémie (anémie post-hémorragique, chlorose, anémie pernicieuse) ou de leucémie (pseudo-leucémies aiguës ou chroniques, lymphoïdes ou myéloïdes). On les a signalées même dans l'hémophilie.

Dans les cirrhoses, ganglions et moelle osseuse sont rarement lésés (cirrhoses biliaires, cirrhoses avec ictère hémolytique ou avec leucémie, cirrhoses pigmentaires); la rate l'est de façon constante et uniforme. Elle répond pour les uns au type congestif ou de stase de Gilbert et Lereboullet, pour les autres au type hémolytique de Gauckler avec sclérose hypertrophique pulpaire et réaction macrophagique intense. A l'étude des splénomégalies primitives se rattache celle de la rate hépatique (niée par certains) et des cirrhoses biliaires (Chauffard) ou atrophiques veineuses (Banti) métasplénomégaliques. L'existence même de la maladie de Banti est mise en doute par Gilbert : on tend actuellement à la considérer comme un syndrome d'origine le plus souvent infectieuse ou parasitaire, lié à la syphilis, à la tuberculose, aux leishmanioses.

IV, — Dans les cirrhoses veineuses en général, l'alcalinité du sang est diminuée. Le nombre des globules rouges est abaissé (4.000.000 environ) et cette anémie s'accentue encore avec l'insuffisance hépatique et les hémorragies. Elle diminue dans les périodes d'amélioration ou par concentration sanguine (paracentèses, diarrhés profuses). Valeur globulaire, hémoglobine,

richesse globulaire, varient dans le même sens que les hématies. La résistance est souvent hyponormale : elle s'accroît lors des poussées d'ictère par angiocholite.

Les hématoblastes sont rares.

Le nombre des leucocytes est normal, parfois augmenté Leucopolynucléose lors des infections intercurrentes (tuberculose pyrétique, angiocholite). Leucocytose relative encore liée à la concentration sanguine. L'équilibre leucocytaire est peu modifié : éosinophiles et mastzellen semblent moins rares que normalement.

Les troubles de la coagulation (coagulation ralentie, rétraction incomplète du caillot, durée du saignement augmentée) expliquent en partie la fréquence et l'abondance des hémorragies.

Dans le sérum : bilirubinémie exagérée, cholestérinémie assez marquée, diminution parfois considérable des albumines (anémie séreuse de Gilbert et Garnier). L'urée est normale ou diminuée ; le rapport azoturique du sang serait abaissé, malgré même parfois un certain degré d'imperméabilité rénale. La glycémie expérimentale est d'autant plus manifeste que l'insuffisance hépatique est plus accusée, Pas d'hémolysines libres.

V. — Dans les cirrhoses biliaires, hypoalcalinité très marquée du sang. Hypoglobulie plus nette encore que dans les cirrhoses veineuses (3.000.000 à 4.000.000 G R), augmentant avec les hémorragies et les aggravations de la maladie, diminuant dans les périodes d'amélioration et parfois (fait anormal) lors de certaines infections intercurrentes. Peu de modifications morphologiques des hématies. Valeur globulaire, hémoglobine, richesse globulaire, sont diminuées proportionnellement à l'anémie. La recherche de la résistance a donné des

résultats variables et contradictoires : elle est tantôt augmentée ou normale, tantôt diminuée et l'hyporésistance est le lien qui relie parfois les cirrhoses biliaires aux ictères hémolytiques.

Leucocytose légère mais assez constante, accrue lors des poussées fébriles. Leucopénie exceptionnelle et d'ailleurs transitoire. La polynucléose est de règle. Inversion fréquente de la formule des mononucléaires.

Les troubles de la coagulabilité sont les mêmes que dans les cirrhoses veineuses, La bilirubinémie est beaucoup plus intense. De même la cholestérinémie. La cholémie de Chauffard semble de règle. Elle peut être dissociée (Lemierre et Brûlé).

Les pouvoirs lipasique et antihémolytique du sérum seraient augmentés.

Dans le type hypersplénomégalique de Gilbert et Fournier, mêmes modifications globulaires, moins marquées toutefois.

VI. L'association des cirrhoses veineuses ou biliaires, et des pseudo-leucémies ne s'observe qu'exceptionnellement.

VII. Les observations d'ictère hémolytique dans les cirrhoses veineuses deviennent de plus en plus nombreuses. Les signes hématologiques de l'ictère par fragilité globulaire s'y rencontrent au complet : diminution de la résistance globulaire, - auto-agglutination des hématies, — hématies granuleuses, — bilirubinémie exagérée (sans vraisemblablement cholalémie ni hypercholestérinémie), — diminution du volume du caillot, — augmentation du sérum, des substances dissoutes et peut-être de l'urée (uréogénie extrahépatique de Robin et Fiessinger). Ces ictères évoluent comme des ictères graves et suivent de peu une

hémorragie abondante. Ils sont la manifestation des altérations profondes du fonctionnement des organes hématopoïétiques, incapables de suffire désormais à leur rôle de rénovation sanguine. Peut-être ne faut-il y voir que l'exagération d'un état antérieur, état dont témoigne l'hypo-résistance globulaire plusieurs fois signalée dans les cirrhoses simples et les lésions décrites par Gauckler de la rate hémolytique.

VIII. L'hypo-résistance et l'ictère hémolytique existent parfois même dans les cirrhoses biliaires dont on peut décrire une variété hémolytique. Les phénomènes hémolytiques déterminent un surmenage fonctionnel du foie et de la rate chargés de détruire les hématies fragilisées et d'élaborer les pigments d'origine hémoglobinique. Le foie et la rate sont dès lors dans un état de méïopragie assez marquée pour qu'une toxi-infection intercurrente, même minime, puisse déterminer l'apparition ou hâter l'évolution d'un processus cirrhotique. L'hémolyse ne crée point sans doute la cirrhose biliaire, elle « fait son lit » à l'infection causale.

IX. Dans les cirrhoses pigmentaires : diminution du nombre des hématies, — valeur globulaire normale. Leucocytose. La résistance globulaire est parfois diminuéeet l'hémolyse est dans certains cas à l'origine de la sidérose viscérale. Parfois sans doute, faut-il avec Castaigne, attribuer cette dernière à un fonctionnement exagéré du foie (production anormale de rubigine, hyperazoturie, glycosurie).

X. Dans la maladie de Banti, « pauvreté réactionnelle aussi bien dans le domaine de la série rouge que dans celui de la série leucocytaire. Hypoglobulie, — diminution de la valeur globulaire et de l'hémoglobine, — leucopénie

avec prédominance des mononucléaires. Le taux des globules rouges et blancs s'exagère sous l'influence des améliorations par le traitement médical ou chirurgical. Polynucléose dans les infections intercurrentes. Résistance globulaire variable. Après splénectomie sans complications : éosinophilie passagère puis lymphocytose.— Les recherches bactériologiques ou biologiques donnent des résultats variables avec l'étiologie du syndrome.

XI. Anémie, diminution de la valeur globulaire, de la richesse globulaire et de l'hémoglobine dépendent soit d'un trouble fonctionnel de la moelle osseuse seul par insuffisance hépatique ou toxémie, soit aussi d'un processus hémolytique (cirrhoses avec hyporésistance et avec ictère hémolytique).

Taux et équilibre leucocytaires sont très variables et dépendent des réactions plus ou moins marquées des organes leucopoïétiques (moelle osseuse, rate, ganglions). On trouve tous les intermédiaires entre la leucopénie (maladie de Banti), la leucocytose normale (cirrhoses veineuses) ou exagérée (cirrhoses biliaires) et les pseudo-leucémies. — De même entre les mononucléoses relatives (maladie de Banti) et les pseudo-leucémies lymphogènes d'une part, entre les polynucléoses neutrophiles et les pseudo-leucémies à mastzellen d'autre part (cirrhoses avec pseudo-leucémies).

Les modifications physiques et chimiques du sérum varient avec le degré de l'insuffisance hépatique et rénale avec l'intensité du processus cirrhotique et avec l'existence assez fréquente de phénomènes hémolytiques. Certaines des modifications biologiques sont en rapport avec les facteurs étiologiques.

BIBLIOGRAPHIE

Achard. — Le rôle de l'urée en pathologie. (Monographies cliniques N° 70) — 1912.

Achard et Clerc. — Pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique. — Arch. de Méd. Expérim. et d'An. patholog. — 1901. I. — p. 27.

Von Aldor (L.). — Ueber die hœmorrhagische Form der Lebercirrhose (Cirrhose gastroenterorrhag. oder von Maixner)... Berlin. Klin. Wochensch. 1905 — 1115 — 1119.

Allaria. — Clinica moderna. 1901 — N° 43.

Aubertin (Ch.). — Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. Th. de Paris 1904-05.

Aubriot (Paul). — Rapports du foie avec la coagulation du sang. Contribution à l'étude de la substance anticoagulante sécrétée par le foie. Th. de Lyon 1911.

Auché. — De la leucocytose dans la cirrhose hypertrophique chronique ou maladie de Hanot. Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux. 1897 p. 459.

Aunay Henry — Le rein dans la cirrhose hypertrophique biliaire. Th. Paris 1900-01.

Baccelli (G.). — Sulla sclerosa hypertrofica del fegato da origine uricémica. — Policlinica (Roma 1908) p. 133-141 ou Gaz. des Hôp. de Milan 1908 p. 233-237 ou Rev. Intern. de Clin. et de Thérap. (Naples 1909) p. 13.

Banti (G.). — La splénomégalie avec cirrhose du foie. Sem. Méd. 1894 p. 318.

— Ueber Morbus Banti. Folia hœmatol. — 1 Teil Archiv. Sept. 1910.

Barrieu. — Extraits hépatiques et affections du foie. Th. Bordeaux 1902-03.

Baudouin. — Etude sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale. Th. Paris 1908-09.

Bazyle. — Les hématuries rénales chez les cirrhotiques. Policlinica. Rome 1908. 14. p. 77-79.

Belgrano (C-R). — Corrélations physico-chimiques entre le plasma sanguin et le liquide ascitique dans les cirrhoses. Clin. Med. Ital. — Milan. 1909. 252-253.

Belli. — Recherches hématologiques comparatives du sang de l'artère et de la veine spléniques. X^e^ Cong. de la Soc. Ital. de Méd. Int. — Rome 1899.

Bernard et Sabaréanu. — Sur un cas de cirrhose hypertrophique graisseuse due à la tuberculose. Trib. Méd. — 3 sept. 1904.

Bezançon. — Art. Rate (*in* Manuel d'Hist. path. de Cornil et Ranvier. 3^e^ édit. 1907. T. III).

Bezançon et Griffon. — Traité d'hématologie. — Paris 1904.

Bezançon, Griffon et Philibert. — Recherche du B. de Koch dans le sang par homogénéisation du caillot. Pr. Méd. 1903. N° 56.

— Causes d'erreur dans le diagnostic du B. de Kock recherché dans les caillots par l'examen microscopique. Soc. de Biol. 13 Février 1903.

Bierens de Haan. — Boas. Archiv. 1898. — IVs. p. 74.

Bigart. — Cirrhose de Hanot et leucémie à mastzellen. Soc. de Biol. 27 Décembre 1902.

Bleichrœder. — Soc. de Méd. Int. Berlin. 15 Février 1904.

— Ueber Lebercirrhose und Blutkrankheiten. Virchow's Arch. f. pathol. An. Berlin. 1904 p. 435-466

Bloch. — De l'ictère grave dans la cirrhose atrophique. Th. Nancy 1880.

Boinet et Vincentelli. — Cirrhose atrophique du foie d'origine tuberculeuse. Marseille Méd. 1905 p. 228-229.

Borissowa (A.). — Beitrag sur kentnnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie, Virchow's Arch. f. Pathol. An. Berlin. 1903 p. 108-158

Bossu (O). — Contribution à l'étude des hémorragies précoces dans les cirrhoses hépatiques. Th. Paris. — 1893-94.

Brault et Legry. — Article Foie (*in* Manuel d'hist. pathol. de Cornil et Ranvier. 3^e^ édition. T. IV. — 1912)

Breccia. — Lésions hépatiques expérimentales d'origine splénique. Policlinica. Rome. 1909 p. 122-127.

Bret (J.) et Cordier. — Sur la maladie de Banti. Prov. Méd. 1911 p. 31 36.

Bucco (M.). — Maladie de Banti et Maladie de Hanot. Gaz. delle Osped. (Milano) 1902 p. 124-126.

Caillaud (M.). — La maladie de Banti. Pres. Méd. 1906. p. 559.

Candella (M.). — Ricerche ematologiche sulla cirrose volgare del fegato. Gaz. intern. di Méd. Napoli. 1906. p. 59-62.

Carnot (P.). — Thérapeutique des syndromes hémorrhagiques. XIII[e] Congr. franc. de Med. Paris 1912.

Carnot, Brin et Chabrol. — Hépatite syphilitique parenchymateuse. nodulaire. Bull. de Méc. de la Soc. Méd. des Hop. de Paris. 23 déc. 1910

Castaigne. — Le foie et le fer. Pres. Med. 1906 p. 771.

— Le foie et le fer. Leurs rapports à l'état pathologique. Pres. Méd. 1906 p. 785.

— Les ictères hémolytiques avec sclérose pigmentaire du foie. Soc. Med. d. Hôp. de Paris. 15 Novembre 1907.

Castaigne et Chiray. — Manuel des Maladies du foie et des voies biliaires. 1910.

Castaigne, Jousset et Rathery. — Maladies du sang (*in* Manuel des Mal. de l'appareil circulatoire et du sang. 1905).

Cattaneo (C.). — Un cas de cirrhose par oblitération congénitale des voies biliaires. La Pediatria-Napoli 1903. p. 584-593.

Caussade et Milhit. — Cirrhose syphilitique métasplénomégalique. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1905 p. 769-782.

Cauvin — Hématologie des affections du foie et de la maladie de Banti. Th. Bordeaux 1903-04.

Chalier (J.). — Les ictères hémolytiques. Th. de Lyon. 1909.

— Les ictères hémolytiques (hémolyse ictérogène). Gaz. des Hôp. 1910. p. 789-821.

— De la résistance globulaire dans le diabète. Congr. de l'Assoc. franç. pour l'Avanc. des Sc. Dijon. (Août-Sept. 1911) ou Journ. de Physiol. de Pathol. génr. Nov. 1911.

Chalier et Charlet. — Lyon Med. 1911. t. II, p. 197

Chalier et Nové-Josserand. — Hémolyse et cirrhose pigmentaire chez un diabétique. Pres. Med. 1912 N° 14 p. 144.

Chancel. — Recherche sur la résistance des hématies. — Th. de Lyon 1880.

Chantemesse et Podwyssotsky. — Les grands processus morbides. — Paris 1905.

Charrin et Veillon. — Cirrhose atrophique améliorée. Infection secondaire. Péritonite à pneumocoques sans pneumonie. Substitution apparente du bacterium-coli au pneumocoque au moment de la mort. — Compt. Rend. de la Soc. de Biol. Paris. 1893. p. 1057-1059.

Chauffard (A.). — Des hépatites d'origine splénique. Sem. Méd. 1899 p. 177.

— Article Foie (in Traité de Médecine de Charcot ; Bouchard, Brissaud. 2e Ed. 1902.

— Séméiologie du foie (*in* Traité de Path. Gén. de Bouchard. — T. V. — 1901).

— Des différentes recherches et explorations à effectuer dans un cas de cirrhose hépathique. Bull. Méd. 1903. p. 669-671.

— Les dépôts locaux de cholestérine. Rev. de Méd. Oct. 1911.

— Les dissociations des états cholémiques. Pr. Méd. 1913. N° 9. p. 81-83.

Chauffard et Brodin. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris 24 Janvier 1913.

Chauffard et Castaigne. — Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. Arch. de Méd. Expérim. Avril 1901.

Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut. — Le taux de la cholestérinémie chez les hépathiques. Bull. de la Soc. de Biol. Paris 1911. p. 20-22.

— De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les différents états pathologiques. Soc. de Biol. Paris 6 juillet 1912.

Cheinisse.— Sem. Méd. 1903. 16 Septembre.

Ciaccio (C.). — Sur la physiopathologie des tissus hématopoïétiques. Recherches de cytologie et d'histochimie. — Folia hœmatol. Leipzig 1909 p. 321-338.

Claude (H.) et Sourdel (M.). — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire. Soc. Méd. des Hop. de Paris. 5 Juillet 1912.

Courmont, Boulud, Savy et Blanc-Perduret. — Sur le coefficient azo-

turique du sérum. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 24 Janvier 1913.

Courmont (J.) et Crémieux. — Cancer primitif du foie avec cirrhose. Lyon Med. 1908. T. I. p. 577-585.

Cranwell (D.J.). — Note sur la cirrhose hydatique. — Soc. de Chirurgie 1909.

Dalché. — Les métrorragies dans les maladies du foie. Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris. 1897 p. 1307-1321.

Debove. — Sur un cas de cirrhose de Laennec et sur la pathogénie des hépatites. — Rev. gén. de Clin. et de Thérap. — Paris. 1912. XXVI. p. 65-68 ou Clinique 1912 p. 38.

Debove et Castaigne. — La cirrhose de Laennec. Paris 1910. — Poinat.

Debove, Ferrand, Trémolières et Caïn. — Forme hypertrophique de la cirrhose de Laennec. Soc. Med. des Hôp. de Paris. 25 Nov. 1910.

De Luna. — Foie syphilitique scléreux. — Marseille Méd. 1912 p. 234.

Dopter. — Les hémorragies dans les maladies du foie. Gaz. des Hôp. 1900. p. 855-893.

Doyon. — Action de la bile sur la coagulabilité du sang. Arch. de Méd. expérim. et de Physiol. 1910. p. 197-201.

Doyon et Gautier. — Soc. de Biol. de Paris 20 mars 1909.

Doyon et Morel. — Soc. de Biologie. de Paris. — 1906.

Drummond. — A case of cirrhoses of the liver with chronic cerebral symptômes. Brit. Méd. Journ. Fév. 1888. p. 232.

Dutournier. — La cirrhose bronzée, Th. Paris 1902.

Duvernay (L.). — De l'hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires. Th. Lyon 1905-06.

Fachigni et Milani — Communic. alla Soc. Méd. di Bologna. 18 juin 1907.

Ferraninni (L.) — Le alterazione del sangue nelle malattie del fegato. Rif. Méd. Napoli. 1907 p. 757-767.

Feuillé (E.). — Dégénérescence des hématies. Soc. de Biol. de Paris. 1er Juillet 1911.

Fiessinger (N.). — Histogénèse des processus de cirrhose toxique du foie. Bull. de la Soc. de Biol. Paris. 1908. I. 649-651.

Fiouppe. — Cirrhose atrophique biliaire. Soc. Anat. — Janv. Février. 1894.

Florescu (P.). — Des modifications sanguines et du rôle de la rate dans l'évolution des lésions expérimentales du foie et des autres organes. Arch. de Méd. Expérim. et d'Anat. pathologique. 1905 p. 44-53.

Franck. — Sur quelques faits concernant la physiologie du sucre du sang. Zeitsch. f. Physiol. Chimie. 1910. — LXX. 23.

Gagneto (G.). — Recherches hématologiques avec la méthode de coloration vitale. Arch. des Sc. Med. — Turin. — 1908. I. p. 41.

Galdi. — Considérazioni pathogénetiche e clinica sulla splenomegalia con cirrosi epatica (morbo del Banti). Morgagni. Milano. 1905 p. 581-612.

Garnier (M.), Lereboullet, Herscher.. .. — Les maladies du foie et leur traitement. Paris 1910.

Gaucher et Giroux. — Note préliminaire sur l'ictère hémolytique de la syphilis secondaire. Ann. des maladies vénér. — Juillet 1909 p. 481-482.

Gauckler (E.). — De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate (Données histologiques et expérimentales) — Th. de Paris 1905.

Gautrelet (J.). — Diminution de l'alcalinité apparente du sang et parallèlement de l'hémoglobine dans l'ictère expérimental. Soc. de Biol. Paris. 6 Déc. 1904.

Géraudel (E.). — Etude sur la cirrhose paludique. Th. Paris. 1902.

— Tuberculose et maladie de Hanot. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 1909 p. 24-38.

— Cirrhose tuberculeuse hypoplasique (hyperplasie parenchymateuse minima). Bull. de la Soc. de Biol. Paris. 1909. I. p. 472-474.

Germain (A.). — Contributo allo studio del morbo del Banti. — Rif. Med. Napoli 1910 p. 288-293.

Gilbert et Carnot. — Les fonctions hépatiques. 1902. Lib. C. Naud.

Gilbert, Castaigne et Lereboullet. — Du diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires. Soc. de Biol. Paris. 12 Mai 1900.

Gilbert et Chiray. — Diminution des substances albumineuses du sérum sanguin chez les cirrhotiques ascitiques. Bull. de la Soc. de Biol. — 1907 Paris. T. II. p. 487-488.

GILBERT et GARNIER. — L'anémie séreuse. — Soc. de Biol. Paris 29 Janv. 1898.

GILBERT et GARNIER. — Du foie dans les anémies. XIII[e] Cong. Int. de Méd. (Août 1900).

GILBERT et HERSCHER. — Sur la leucocytose dans la cholémie expérimentale. Soc. de Biol. Paris. 31 Mai 1902.

GILBERT et HERSCHER. — Teneur en bilirubine du sérum sanguin dans les cirrhoses alcooliques. Soc. de Biol. Paris. 7 avril 1906

GILBERT et HERSCHER. — Cholémie physiologique. Pres. Méd 1906 p. 201-203.

GILBERT et LEREBOULLET. — La maladie de Banti existe-t-elle ? Rev. de Med. 1904 p. 893-911.

— Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans les cirrhoses biliaires. Soc. de Biol. Paris. 24 Juin 1905.

— Cirrhoses biliaires d'origine éberthienne Bull. de la Soc. de Biol. Paris. 1905. T. I. p. 706-708.

— Des cirrhoses alcooliques avec ictère. Soc. de Biol. Paris, 6 Juin 1908. p. 992-995.

GILBERT et SURMONT. — Article Foie, dans le traité de Médecine et de Thérapeutique de Brouardel et Gilbert.

GLEY. — Traité élémentaire de physiologie. Paris 1910.

GOODHEART (J.-F.). — A case of cirrhosis of the liver, probable originating in phlebitis of the portal vein. — Tract. path. Soc. London. 1888-89 p. 134-136.

GOUGET (A.). — Cirrhose bronzée. — Gaz. des Hôp. 1910. p. 1239.

GRIGAUT (A.). — Recherche de l'urobiline dans le sang et les humeurs de l'organisme. Bull. de la Soc. de Biol. Paris 1909. p. 725-727.

GROSSER (P.). — Un cas de maladie de Banti. Guérison par splénectomie. 1[er] Cong. de l'Assoc. Int. de Péd. — Paris 1912.

GUILLAIN. — Sclérose hépato-pancréatique hypertrophique avec hypersplénomégalie. Rev. de Méd. — 10 Sept. 1900.

GUILLAIN et TROISIER. — Du rôle des hémolysines en pathologie. Congr. de Médecine. Lyon. 1911.

GUILLAUME (H). Le régime déchloruré dans les ascites cirrhotiques. Th. Paris. 1908.

Hallion (M.-L.). Les rapports du foie et de la rate dans leurs rapports avec les ictères hémolytiques. Pres. Med. 1908. p. 305.

Hanot. — Sur une variété de cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Th Paris 1875.

Hanot et Gilbert. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. Rev. de Méd. 1882. p. 385.

Hanot et Meunier. — De la leucocytose dans la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Soc. de Biol. de Paris. — 26 janvier 1895.

Hayem. — Du sang. Paris. 1889 p. 931-936.

Ingelrans. — Un cas de cirrhose biliaire hypersplénomégalique. — Soc. Méd. du Nord. — 9 Oct. 1905.

Iscovesco. — Sur le dosage précis de la cholestérine dans le sang. Soc. de Biol. Paris 1912.

— Extraction totale de la cholestérine du sérum sanguin. Soc. de Biol. Paris 1912.

Jacksch (von). — Alkaleszens des Blutes bei Krankheiten. — Zeit. Klin. Med. 1888.

Jeanselme (E.). — Hématologie et pathogénie du diabète bronzé. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. 5 Fév. 1897.

Jemma (R.). — L'anémie par Leishmania. 1er Congr. de Pédiâtrie. Paris 1912.

Jona (G.). — Cirrhose hémorragique et cirrhose anémique. — Policlinique. Rome. 1911. p. 1417-1421.

Kirikoff (N.-N) und Korobkoff (K.-J.). — Ueber die Leucocytose bei der Hanot'schen Krankheit. Petersb. Med. Wochensch. 1902 Nos 29 et 30 ou Centrabl. fur Méd. Wissench. 1903.

Klein. — Pseudoleucémie avec cirrhose du foie à accès fébriles récidivants. — Berlin. Klin. Wochens. 4 Août 1890.

Klippel et Lefas. — Le pancréas dans les cirrhoses veineuses du foie. — Rev. de Méd. 1903. p. 23-39.

Klopstock (F.). — De la maladie de Banti. Pres. Medic. 1912. N° 2 p. 22.

Labadie-Lagrave. — Maladies du foie 1892.

Labbé (M.) et Bith (H.). — L'amino-acidurie : signe d'insuffisance hépathique. Soc. de Biol. — Paris 1912.

Lancereaux. — Traité des maladies du foie et du pancréas. Paris 1899.

Landrieux et Milian. — Cirrhose hypertrophique biliaire à début splénique avec adénomégalie. Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris. 6 Avril 1900 (p. 453-460).

Lavœse (Mlle). — Un cas de cirrhose hypertrophique de Hanot. Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles. 1909. ou *in* Pres. Med. Belge. 1909. p. 695.

Legendre et Poisot (M.). — Syndrome fébrile récurrent chez un malade atteint de cirrhose alcoolique. Soc. Med. des Hôp. de Paris. — 20 Décembre 1907 p. 1546-1554.

Legry. — Les cirrhoses alcooliques du foie. — Paris 1897.

Lemierre et Brulé. — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépathiques. Soc. Méd. des Hôp. de Paris. — 23 Déc. 1910.

— La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépatiques. Pres. Med. 1910. p. 981.

Lépine et Tolot. — Sur un cas de cirrhose pigmentaire avec anémie. Lyon Médic. 1907. T. II. p. 173-178

Le Play. — Cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère, hémorragie intestinale, à évolution aiguë. — Bull. Soc. Anat. de Paris. 1909. p. 552-556.

Lesné et Lœderich. — Cirrhose hypertrophique de la rate et cirrhose porte du foie d'origine paludéenne Soc. Méd. des Hôp. de Paris. — 9 Déc. 1904.

Letulle (M.). — Cirrhose hypertrophique pigmentaire alcoolique. — Bull. Soc. Anat. de Paris 1896. p. 853.

Loddo — La splenomegalia nella cirrosi epatica. Rif. Medica. — Napoli. 1895. p. 745.

Lyon-Caen. — La tension superficielle. Son application à la différenciation des choluries et à l'étude du rôle du foie dans les ictères. Th. Paris. 1910.

Maragliano. — Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen-Berlin. Klin. Woch. 1887 ou Congr. de Méd. Int. 1892.

Martinez. — Anatomie normale et pathologique de la rate. 1913.

Marzeninni. — L'importanza della serodiagnosi di Wassermann

nelle malattie del fegato. Gaz. delle osped. di Milano. — 1911. XXXII. p. 1565-1567.

Masperger (F.-P.). — Hypertrophische Lebercirrhose mit chronischent kterus (Hanot'sche Krankheit) Heidelberg. 1907.

Melikjanz Owakin. — Ueber die Bantische Krankheit. Berlin. 1911.

Ménétrier (P.). — Foie syphilitique. Gommes et cirrhose avec hypersplénomégalie. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 22 Juin 1900.

Messedaglia (L). — Studi clinici sulla cirrosi epatica. Padova. — 1908.

Micheli. — Note ematologiche sulla malattia di Banti. Rivista critiqua di clin. Medic. Firenze. 1903.

Milian. — Le sang dans la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot. Bull. de la Soc. Anat. de Paris. 1903. p. 13-29.

Mollard (J.). — De l'azotémie. Lyon Med. 1912. p. 636.

Mongour (Ch.). — Précis des maladies du foie. (Collect. Testut). 1905.

Moog et Desgrez. — Dosage de l'urée dans le sang. Soc. de Biol. — Paris. 1912.

Morel (A.) et (G.) Mouriquand.— Urémie et azotémie : Considérations sur la signification de la rétention des corps azotés chez les cirrhotiques. — Soc. Med. des Hôp. de Paris. — 24 Janvier 1913.

Mosler. — Path. und Therapie der Leukemiœ. 1875. S 85.

Mosse. — Ueber metalymphœmische Lebercirrhose. Berlin. Klin. Wochensch. 1908. p. 1219-1221 ou Véröffentl. d. Ufeland. Gesellsch in Berlin. 1909. 2 Teil p. 1-6.

Mouisset et Beutter. — Hématémèse mortelle dans la cirrhose. — Pres. Med. 1907 p. 249-251.

Mouisset, Chalier et Nové-Josserand. — Contribution à l'étude des ictères hémolytiques acquis. Lyon Med. — 16 janvier 1910.

Nattan-Larrier. — Le tissu myéloïde du foie fœtal. — Arch. de Méd. expér. et d'An. path. — 1904. p. 641-655.

Nolf (P.). — Physio-pathologie de la coagulation du sang. — XIII[e] Congr. de Méd. Paris 1912.

Odon. — Cirrhose biliaire d'origine éberthienne. — Th. de Paris 1906.

Œttinger et Fiessinger. — De la maladie de Banti. — A propos de

deux cas de splénomégalie primitive avec endophlébite spléno-portale. Rev. de Méd. 1907 p. 1109.

Olmer — Forme hémolytique de la maladie de Hanot. XI[e] Cong. Franç. de Médec. Paris. Octobre 1910 ou Marseille Méd. 1910. p. 647-650.

Olmer et Audibert. — De la rétention des chlorures dans l'ascite d'origine hépatique. Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 11 Décembre 1903 ou Rev. de Méd. 1904. p. 199-214.

Osler. — Practice of Medecin· 3[e] éd. 1898.

Oulmont et Boidin. — Ictère hémolytique acquis d'origine syphilitique avec hypocholestérinémie. Pr. Méd. 1912. N° 50. p. 525.

Pagliano et De Luna. — Cirrhose de Hanot chez un enfant. Infantilisme consécutif. Marseille Med. 1912. p. 156-165.

Parmentier et Castaigne. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 21 Mars. 1901.

Pastore (S.). — Anémie splénique. Cirrhose hépatique d'origine splénique et maladie de Banti. Journ. intern. des Sc. Médic. — Naples 1909. p. 721-727.

Perrin (M.). — L'anémie des cirrhotiques ; action de l'opothérapie. Rev. biolog. de Nancy. 12 Juillet 1904.

— Considérations sur certains effets de l'opothérapie chez les cirrothiques. Rev. Méd. de l'Est, 1905, n[os] 1, 2, 3, 4.

— Variations du volume de la rate chez une cirrhotique présentant des hématuries. Procédé d'appréciation. Réunion biolog. de Nancy, 20 Juin 1915.

— Les leucocytes chez les cirrhotiques : étude qualitative, Bullet. Soc. Biol, (de Nancy) 1907 p. 534-538.

— Hémorragies intestinales après la paracentèse chez les cirrhotiques. Rev. Méd. de l'Est, 1907 p. 738.

— L'anémie des cirrhotiques. — IX[e] Congr. franç. de Médec. (Octobre 1907).

— Etude critique des modifications du sang au cours des cirrhoses du foie. Archiv. gén. de Méd., 1908, p. 145-183.

— Variations du volume de la rate chez les cirrhotiques. Soc. de Biol. Nancy, 9 mars 1908 ou Arch. gén. de Médecine, 1908, p. 494-499.

Popoff (L.). — Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique et

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !